



Etude de la variabilité hémodynamique chez l'enfant et l'adulte sains en IRMf

Solveig Badillo

► To cite this version:

Solveig Badillo. Etude de la variabilité hémodynamique chez l'enfant et l'adulte sains en IRMf. Autre [cond-mat.other]. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT: 2013PA112279 . tel-01208140

HAL Id: tel-01208140

<https://theses.hal.science/tel-01208140>

Submitted on 2 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE STITS

Laboratoire PARIETAL (Neurospin, INRIA - CEA Saclay)

DISCIPLINE : PHYSIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 18 novembre 2013

par

Solveig BADILLO

ÉTUDE DE LA VARIABILITÉ HÉMODYNAMIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE SAINS EN IRMf

Directeur de thèse : **Philippe CIUCIU** Ingénieur chercheur CEA (Neurospin, CEA Saclay)

Composition du jury :

Présidente du jury : Florence FORBES DR. INRIA (MISTIS- Grenoble)

Rapporteurs : Jean-Marc LINA Professeur – Université du Québec
Dimitri VAN DE VILLE Professeur – Université de Genève et EPFL

Examineurs : Jean-Luc ANTON IR. CNRS (INT - Marseille)
Christian BARILLOT DR. CNRS (IRISA – Rennes)
Irène BUVAT DR. CNRS – Université Paris-Sud XI
Ghislaine DEHAENE DR. CNRS – Dr en Médecine (Neurospin - UNICOG)

Résumé

En IRMf, les conclusions de paradigmes expérimentaux restent encore sujettes à caution dans la mesure où elles supposent une connaissance *a priori* du couplage neuro-vasculaire, c'est-à-dire de la fonction de réponse hémodynamique qui modélise le lien entre la stimulation et le signal mesuré. Afin de mieux appréhender les changements neuronaux et vasculaires induits par la réalisation d'une tâche cognitive en IRMf, il apparaît donc indispensable d'étudier de manière approfondie les caractéristiques de la réponse hémodynamique.

Cette thèse apporte un nouvel éclairage sur cette étude, en s'appuyant sur une méthode originale d'analyse intra-sujet des données d'IRMf : la Détection-Estimation Conjointe (« Joint Detection-Estimation » en anglais, ou JDE). L'approche JDE modélise de façon non paramétrique et multivariée la réponse hémodynamique, tout en détectant conjointement les aires cérébrales activées en réponse aux stimulations d'un paradigme expérimental.

La première contribution de cette thèse a été centrée sur l'analyse approfondie de la variabilité hémodynamique, tant inter-individuelle qu'inter-régionale, au niveau d'un groupe de jeunes adultes sains. Ce travail a permis de valider la méthode JDE au niveau d'une population et de mettre en évidence la variabilité hémodynamique importante apparaissant dans certaines régions cérébrales : lobes pariétal, temporal, occipital, cortex moteur. Cette variabilité est d'autant plus importante que la région est impliquée dans des processus cognitifs plus complexes.

Un deuxième axe de recherche a consisté à se focaliser sur l'étude de l'organisation hémodynamique d'une aire cérébrale particulièrement importante chez les êtres humains, la région du langage. Cette fonction étant liée à la capacité d'apprentissage de la lecture, deux groupes d'enfants sains, âgés respectivement de 6 et 9 ans, en cours d'apprentissage ou de consolidation de la lecture, ont été choisis pour mener cette étude. Deux apports méthodologiques importants ont été proposés. Tout d'abord, une extension multi-sessions de l'approche JDE (jusqu'alors limitée au traitement de données mono-session en IRMf) a été mise au point afin d'améliorer la robustesse et la reproductibilité des résultats. Cette extension a permis de mettre en évidence, au sein de la population d'enfants, l'évolution de la réponse hémodynamique avec l'âge, au sein de la région du sillon temporal supérieur. Ensuite, un nouveau cadre a été développé pour contourner l'une des limitations de l'approche JDE « standard », à savoir la parcellisation *a priori* des données en régions fonctionnellement homogènes. Cette parcellisation est déterminante pour la suite de l'analyse et a un impact sur les résultats hémodynamiques. Afin de s'affranchir d'un tel choix, l'alternative mise au point combine les résultats issus de différentes parcellisations aléatoires des données en utilisant des techniques de « consensus clustering ». Enfin, une deuxième extension de l'approche JDE a été mise en place pour estimer la forme de la réponse hémodynamique au niveau d'un groupe de sujets. Ce modèle a pour l'instant été validé sur simulations, et nous prévoyons de l'appliquer sur les données d'enfant pour améliorer l'étude des caractéristiques temporelles de la réponse BOLD dans les réseaux du langage.

Ce travail de thèse propose ainsi d'une part des contributions méthodologiques nouvelles pour caractériser la réponse hémodynamique en IRMf, et d'autre part une validation et une application des approches développées sous un éclairage neuroscientifique.

Abstract

In fMRI, the conclusions of experimental paradigms remain unreliable as far as they suppose some *a priori* knowledge on the neuro-vascular coupling which is characterized by the hemodynamic response function modeling the link between the stimulus input and the fMRI signal as output. To improve our understanding of the neuronal and vascular changes induced by the realization of a cognitive task given in fMRI, it seems thus critical to study the characteristics of the hemodynamic response in depth.

This PhD gives a new perspective on this topic, supported by an original method for intrasubject analysis of fMRI data : the Joint Detection-Estimation (or JDE). The JDE approach models the hemodynamic response in a non parametric and multivariate manner, while it jointly detects the cerebral areas which are activated in response to stimulations delivered along an experimental paradigm.

The first contribution of this thesis is centered on the thorough analysis of the interindividual and inter-regional hemodynamic variability from a population of young healthy adults. This work has allowed to validate the JDE method at the group level and to highlight the striking hemodynamic variability in some cerebral regions : parietal, temporal, occipital lobes and motor cortex. This variability is much more important as the region is involved in more complex cognitive processes.

The second research axis has consisted in focusing on the study of the hemodynamic organization of a particularly important cerebral area in Humans, the language system. Because this function embeds the reading learning ability, we focused on groups of healthy children of 6 and 9 years old respectively, who were in the process of learning or of strenghting reading. Two important methodological contributions have been proposed. First, a multisessions extension of the JDE approach (until now limited to the processing of mono-session data in fMRI) was worked out in order to improve the robustness and the reproducibility of the results. Then, a new framework was developed to overcome the main shortcoming of the JDE approach. The latter indeed relies on a prior parcellation of the data in functionally homogeneous regions, the choice of which is critical for the subsequent inference and impacts the hemodynamic results. In order to avoid this *a priori* choice, the finalized alternative combines the results from various random data subsamplings by using “consensus clustering”.

Finally, a second extension of the JDE approach was developed in order to robustly estimate the shape of the hemodynamic response at the group level. So far, this model was validated on simulations, and we plan to apply it on children data to improve the study of the BOLD response temporal characteristics in the language areas. Thus, this PhD work proposes on one hand new methodological contributions to characterize the hemodynamic response in fMRI, and on the other hand a validation and a neuroscientific application of the proposed approaches.

Table des matières

Table des matières	i
Introduction générale	2
1 Introduction	3
1.1 Introduction générale	3
1.2 Organisation du manuscrit	8
I L'étude du cerveau par IRM fonctionnelle d'activation : contexte scientifique	13
2 Organisation cérébrale anatomique et fonctionnelle	15
2.1 La composition cellulaire du cerveau	15
2.2 L'activité neuronale et les besoins énergétiques associés	18
2.3 Anatomie cérébrale macroscopique et organisation fonctionnelle correspondante	21
2.4 Le système vasculaire cérébral	32
3 L'IRMf : une méthode d'imagerie reflétant indirectement l'activité neu- ronale	35
3.1 Panorama des principales méthodes d'imagerie cérébrale fonctionnelle	35
3.2 L'acquisition de données en IRMf	46
3.3 Les limites de l'interprétations du signal BOLD	51
3.4 Les grandes problématiques posées en IRM fonctionnelle	54
4 État de l'art de l'analyse des données en IRMf, du point de vue de la spécialisation fonctionnelle	59
4.1 Les étapes préliminaires à l'analyse des images	59
4.2 Les outils de détection d'activation	64
4.3 Les outils d'estimation de l'hémodynamique	81
5 L'approche de Détection-Estimation conjointe : état de l'art et contexte scientifique	85
5.1 Les enjeux de la méthode	85
5.2 Les choix méthodologiques	86
5.3 L'étape préliminaire au modèle : la parcellisation des données	88
5.4 Présentation du modèle JDE	98
5.5 JDE – Le cadre bayésien	103
5.6 Les techniques d'inférence utilisées	107
5.7 L'approche alternative JPDE : Parcellisation, Détection et Estimation conjointes	113
5.8 L'approche JDE : son ancrage dans une démarche applicative en neurosciences	114

II Contributions méthodologiques et applications en neuro-imagerie	117
6 Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante	119
6.1 Mise en place d'une approche intermédiaire entre GLM et JDE	119
6.2 Investigations sur simulations	120
6.3 Validations sur données réelles	131
6.4 Étude de la variabilité hémodynamique au niveau du groupe	143
6.5 Évaluation intra-sujet du modèle RFIR	156
6.6 Conclusions	159
7 Les alternatives à l'utilisation d'une parcellisation des données préalablement au modèle JDE	163
7.1 Les techniques de consensus clustering : état de l'art synthétique	163
7.2 La procédure de consensus clustering combinée avec le formalisme JDE : CC-JDE	164
7.3 Validation de la procédure CC-JDE	168
7.4 Conclusions et perspectives	177
8 Adaptation de la méthode JDE aux données multi-sessions	179
8.1 Le modèle de phases intra-sujet : état de l'art	179
8.2 Approches standards d'analyse de données multi-sessions	181
8.3 Le modèle JDE multi-sessions : MR-JDE	183
8.4 Validation sur données simulées	192
8.5 Résultats sur données réelles	195
8.6 Application neuro-scientifique en imagerie pédiatrique	197
8.7 Conclusion	204
9 Le modèle hémodynamique de groupe	207
9.1 Estimation de l'hémodynamique au niveau du groupe : état de l'art	208
9.2 Le modèle JDE multi-sujets : MS-JDE	209
9.3 Validation sur données simulées	218
9.4 Perspectives de l'approche MS-JDE	221
9.5 Conclusions	225
Conclusion générale	230
10 Conclusion générale	231
10.1 Résumé des contributions méthodologiques et des applications	231
10.2 Perspectives	234
Annexes	242
A Notations et abréviations	243

B Algorithme de Gibbs-Metropolis utilisé dans le cadre de l'inférence stochastique des paramètres du modèle JDE	245
Liste des figures	247
Liste des tableaux	253
Bibliographie	255

Introduction générale

CHAPITRE 1

Introduction

1.1 Introduction générale

La présente thèse est une contribution aux travaux de recherche visant à mieux comprendre le fonctionnement cérébral. Elle a été menée à Neurospin, grand centre de neuro-imagerie situé au sein du Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives de Saclay. Les contributions développées s'inscrivent dans le cadre général des sciences cognitives, et sont plus précisément situées à la croisée des neurosciences et des mathématiques appliquées (statistiques et traitement du signal).

Dans la première partie de cette introduction générale, il nous a paru important de resituer succinctement le contexte historique et scientifique de ce travail de thèse¹. Les disciplines scientifiques connectées à l'étude du cerveau sont en effet très nombreuses et ont pris de plus en plus d'importance en ce début du XXI^e siècle. Depuis quelques décennies, grâce notamment à l'essor de méthodes d'imagerie cérébrale à la résolution spatiale/et ou temporelle de plus en plus élevée, les connaissances en matière d'anatomie et de fonctionnement cérébral ont connu une véritable révolution. Les années 1990 ont même été dénommées «décennie du cerveau», illustrant l'importance grandissante accordée à l'étude et la compréhension de l'esprit humain via, entre autres, l'étude du cerveau. Si les avancées technologiques et les progrès scientifiques des XX^e et XXI^e siècles sont sans précédent, on peut cependant retracer tout un historique des recherches sur le cerveau, remontant à l'Antiquité.

«Comprendre» le cerveau : un enjeu permanent renouvelé par les recherches contemporaines

Parmi les premiers signes d'intérêt manifestés par les êtres humains vis-à-vis de leur cerveau, on peut citer l'importance relative que les égyptiens de l'Antiquité accordaient au cerveau : des découvertes archéologiques ont en effet montré que des trépanations étaient pratiquées à des fins, semble-t-il, thérapeutiques, et que les médecins de l'époque avaient établis des liens entre certains troubles mentaux et des lésions de la boîte crânienne. Par la suite, durant la Grèce antique, un disciple de PYTHAGORE, le médecin ALCMÉON DE CROTONE (VI^e siècle av. J.-C.), pratiqua des dissections et s'intéressa aux relations entre les fonctions visuelles et

1. Pour établir l'historique des recherches sur le cerveau, nous nous sommes appuyés sur les ouvrages suivants :

- *Les neurosciences cognitives* [Fiori 2006],
- *Le cerveau et la pensée* [sous la direction de Jean-François Dortier 2011],
- *Invitation aux sciences cognitives* [Varela 1996],
- *Psychologie cognitive* [Launay 2004],
- *L'Erreur de Descartes* [Damasio 2006],
- *Introduction aux sciences cognitives* [Andler 1992],
- *Voyage extraordinaire au centre du cerveau* [Vincent 2007],
- *Les neurones de la lecture* [Dehaene 2007].

le cerveau. Il semble ainsi être le premier à avoir affirmé que «ce qui gouverne siège dans le cerveau», thèse reprise par le médecin grec HIPPOCRATE (460-379 av. J.-C.), qui attribua au cerveau le contrôle non seulement des pensées mais aussi des émotions. Ce point de vue fut également partagé par PLATON (427-348 av. J.-C.). Cependant, une autre théorie, soutenue par Aristote (384-332 av. J.-C.), s'est par la suite imposée, expliquant que l'étude du cerveau ait longtemps été négligée. Jusque vers le XVII^e, le coeur est en effet considéré comme le support physique des activités mentales, tandis que le cerveau est supposé assurer seulement la circulation du sang. Le cerveau semble ainsi rester pendant des siècles une quasi *terra incognita*, inexplorée, à quelques exceptions près : on peut citer, par exemple, les travaux de dissection de Claude GALIEN, médecin grec du II^e siècle ap. J.-C., qui proposa les premières descriptions du cerveau et défendit son importance en élaborant des théories assez avancées sur sa manière de fonctionner. GALIEN assimile les nerfs à des canaux, à travers lesquels se déplaceraient quatre types de liquides appelées humeurs, qui, de par leurs mouvements vers les ventricules² ou à partir de ces dernières, seraient à l'origine des mouvements du corps.

Les premières études anatomiques détaillées du cerveau datent de la Renaissance, et sont menées entre autres par Léonard DE VINCI (1452-1519) et Andreas VESALIUS (1514-1564), dont il nous reste de magnifiques croquis de dissection de tout le corps humain. Elles permettent de voir resurgir les idées de GALIEN et laissent entrevoir l'importance que les siècles suivants attacheront à l'étude anatomique du cerveau et à la compréhension des capacités de l'esprit humain. Ainsi, le philosophe, physicien et mathématicien René DESCARTES (1596-1650) s'intéresse à l'origine des facultés mentales de l'être humain et établit la célèbre distinction entre l'âme, (qu'il positionne comme le principe de la pensée consciente, ou *res cogitans*) et le corps (ou matière, étendue : *res extensa*), jugés mutuellement exclusifs. Pour lui, le cerveau fait partie du corps et est en quelque sorte chargé de l'exécution de ce que lui commande l'esprit, siège des facultés intellectuelles et des sensations. Il considère que la glande pinéale (épiphyse), située à la base du cerveau, est le point de communication entre l'esprit et le cerveau. Entre le XVII^e et le XIX^e siècles, de nombreuses théories philosophiques ont été émises pour tenter d'expliquer les capacités de l'esprit humain, et, en particulier, les mécanismes de la pensée. Les philosophes «rationalistes», comme DESCARTES ou LEIBNIZ (1646-1716) considèrent ainsi que les activités de l'esprit humain peuvent être rapportées à un petit nombre d'éléments, ou «règles élémentaires» qui gouvernent l'ensemble des productions de l'esprit, tandis que pour les «empiristes», comme LOCKE (1632-1704) ou HUME (1711-1776), la pensée se construit à partir de la perception et de l'expérience. À partir du XIX^e siècle se développent des études scientifiques ou moins scientifiques, ayant pour objectif d'établir des liens de plus en plus précis entre cerveau et cognition. Parmi les théories peu scientifiques, on peut citer la théorie de la phrénologie du médecin J. F. GALL (1758-1784), très populaire au XIX^e siècle, qui consistait à tenter de cartographier les fonctions cérébrales : l'objectif était notamment d'associer des fonctions ou traits de caractère à la forme du crâne, plus précisément aux bosses du crâne. Cette théorie est aujourd'hui jugée fantaisiste, mais elle a eu le mérite d'exprimer l'idée de relations existant entre les fonctions cérébrales et la localisation anatomique. En ce sens, elle préfigure l'expression du principe de ségrégation fonctionnelle, selon lequel des populations de neurones voisines tendent à avoir des fonctions voisines [Hebb 1949]. Les découvertes des neurologues Paul BROCA (1824-1880) et Carl WERNICKE (1848-1904) ont d'ailleurs mis en évidence l'existence de régions cérébrales assurant des tâches spécifiques. Broca a identifié ainsi

2. Les ventricules sont des cavités situées au centre du cerveau, le chapitre 2 présente leur localisation.

une région, appelée aujourd'hui «aire de Broca», contribuant à la fluidité verbale (production des mots parlés), située dans les parties antérieure et postérieure du gyrus frontal inférieur. L'«aire de Wernicke», située sur le gyrus temporal supérieur, est, quant à elle, associée à la compréhension du langage oral et écrit, et plus précisément à la représentation de séquences phonétiques³. Au XIX^e siècle également, l'exploration anatomique du cerveau s'est poursuivie, avec la description de l'ensemble du système nerveux (moëlle épinière, bulbe, tronc cérébral, hémisphères, corps calleux).

À la fin du XIX^e siècle et au début du XX^e siècle, les progrès technologiques réalisés en matière d'observation cellulaire (mise au point du microscope et développement de techniques de coloration des cellules) ont permis d'explorer encore plus en détail l'anatomie cérébrale : Golgi (1835-1909), Ramón Y CAJAL (1852-1934) et SHERRINGTON (1857-1952) identifient ainsi l'unité de base du traitement de l'information cérébrale : le neurone. La première cartographie anatomique détaillée du cerveau est ainsi proposée par Korbinian BRODMANN en 1909 : 52 aires sont identifiées, basées sur l'architecture des cellules nerveuses⁴.

Enfin, le XX^e siècle voit le développement de méthodes d'imagerie de plus en plus précises, permettant d'étudier le fonctionnement cérébral de façon non invasive, et l'essor de plusieurs disciplines connexes à l'étude des facultés mentales de l'être humain. Ainsi, dans le domaine de l'étude de la cognition chez les êtres vivants, de nouveaux courants de psychologie se développent, comme le behaviorisme (étude des comportements observables, objectifs, des individus dans leur rapport à l'environnement [Watson 1913]). Par ailleurs, les domaines de l'intelligence artificielle s'épanouissent autour de l'idée de reproduire l'intelligence naturelle au travers de machines artificielles. En ce sens, les recherches d'Alan TURING (1912-1954) et John VON NEUMANN (1903-1957) ont été capitales : TURING invente le principe de l'algorithme en imaginant un dispositif virtuel traduisant tout problème mathématique humainement calculable sous forme d'une suite d'opérations simples (machine de TURING) et VON NEUMANN associe le calcul analytique (mise au point des premiers supercalculateurs électroniques) et le principe de l'algorithme. Le projet de formalisation de la pensée aboutit ainsi au XX^e siècle à l'invention de l'ordinateur. En 2013, moins d'un siècle plus tard, l'idée de modéliser le fonctionnement cérébral via des machines artificielles est toujours d'actualité, comme l'illustre le projet HBP (*Human Brain Project*⁵), visant à simuler numériquement l'intégralité du cerveau.

Ainsi, l'étude du cerveau constitue un champ de recherches extrêmement vaste, s'étendant de l'acquisition de connaissances anatomiques (du niveau macroscopique à l'échelle de la cellule) jusqu'à la formulation de théories philosophiques expliquant l'origine et les mécanismes fondant les capacités mentales, en passant par les études de neuropsychologie⁶.

L'enjeu multidisciplinaire de cette thèse : imagerie cérébrale, traitement du signal et applications neuroscientifiques

Les recherches autour du cerveau menées regroupent donc de nombreuses disciplines scientifiques, englobées généralement sous le terme général de *sciences cognitives*, ou *Sciences et*

3. Nous aurons l'occasion de revenir sur la localisation et la fonction des aires de Broca et Wernicke dans le chapitre 2 de cette thèse.

4. Nous aurons également l'occasion de présenter une illustration des aires de BRODMANN dans le chapitre 2 de cette thèse.

5. Le site Web officiel du projet HBP est le suivant : <http://www.humanbrainproject.eu/fr>

6. Selon Henri HÉCAEN (1912-1983), considéré comme le père fondateur de la neuropsychologie moderne, la neuropsychologie se rapporte à l'étude des fonctions mentales supérieures, en liaison avec les structures cérébrales.

Technologies de la Cognition (du latin *cognito*, connaissance). On situe habituellement les débuts des sciences cognitives aux années 1950, avec l’organisation à New York des conférences Macy, qui regroupaient des scientifiques d’horizons divers, dont les noms sont aujourd’hui célèbres :

- les méthématiciens Norbert WIENER (1894-1964), John VON NEUMANN (1903-1957) et Alan Turing (1912-1954) ;
- le neurophysiologiste Warren MCCULLOCH (1892-1969) et Donald HEBB (1904-1985), considéré comme le père de la psychologie cognitive (psychologie de la cognition qui étudie les processus mentaux impliqués dans l’acquisition et l’utilisation des connaissances humaines) ;
- l’ingénieur et mathématicien Claude SHANNON (1916-2001) ;
- et également des chercheurs en sciences humaines, comme l’anthropologue Gregory BATESON (1904-1980) ou le psychologue Kurt LEWIN (1890-1947).

Initialement, les sciences cognitives sont ainsi nées autour de cinq disciplines fondatrices, qui sont l’intelligence artificielle, les neurosciences, la psychologie, la philosophie et la linguistique. Par la suite, les champs de recherche se sont élargis peu à peu et les disciplines s’articulant autour de l’étude de la cognition peuvent aujourd’hui être réparties, à la suite d’Andler [Andler 1992], en trois groupes principaux :

1. un groupe de disciplines théoriques telles que la philosophie de l’esprit, l’épistémologie, la logique et les mathématiques ;
2. un groupe de disciplines biologiques, telles que les neurosciences et l’éthologie, et de sciences humaines comme la psychologie, la linguistique ou encore la sociologie cognitive (étude des processus mentaux en situation sociale) ;
3. et un groupe rassemblant les sciences de l’intelligence artificielle comme l’informatique, la robotique et la cybernétique.

Le schéma en Fig. 1.1 illustre l’étendue des disciplines scientifiques connectées à l’étude du cerveau humain, regroupées par Andler sous le terme de *sciences cognitives*.

Ce travail de thèse s’inscrit dans le cadre d’une approche multidisciplinaire, proposant des contributions en mathématiques appliquées (informatique, traitement du signal, modélisation statistique) pour l’analyse des données acquises en imagerie cérébrale, avec des visées applicatives en neurosciences.

On désigne par le terme «**neurosciences**» l’étude du système nerveux, du point de vue anatomique et fonctionnel. Les neurosciences regroupent ainsi tout un ensemble de disciplines, selon l’angle d’étude choisi et l’échelle à laquelle on se place : des aspects biologiques (à l’échelle moléculaire et cellulaire par exemple, ou encore à l’échelle des grandes structures cérébrales), des aspects physiologiques, génétiques, développementaux ou encore computationnels sont ainsi étudiés. En neurosciences cognitives, l’objectif est plus particulièrement d’étudier les mécanismes des systèmes neuronaux les plus complexes, en vue de modéliser les liens entre les activités mentales et le support physique de ces activités : le cerveau. À la différence de la psychologie cognitive, les neurosciences partent donc du principe qu’il faut prendre en compte les particularités du cerveau pour étudier les processus cognitifs. Les méthodes expérimentales utilisées en neurosciences vont de l’expérimentation *in vitro*, pratiquée en neurobiologie cellulaire ou moléculaire et s’appuyant sur des techniques de microscopie, à l’imagerie cérébrale invasive ou non invasive pratiquée sur les sujets humains, en passant par l’expérimentation animale.

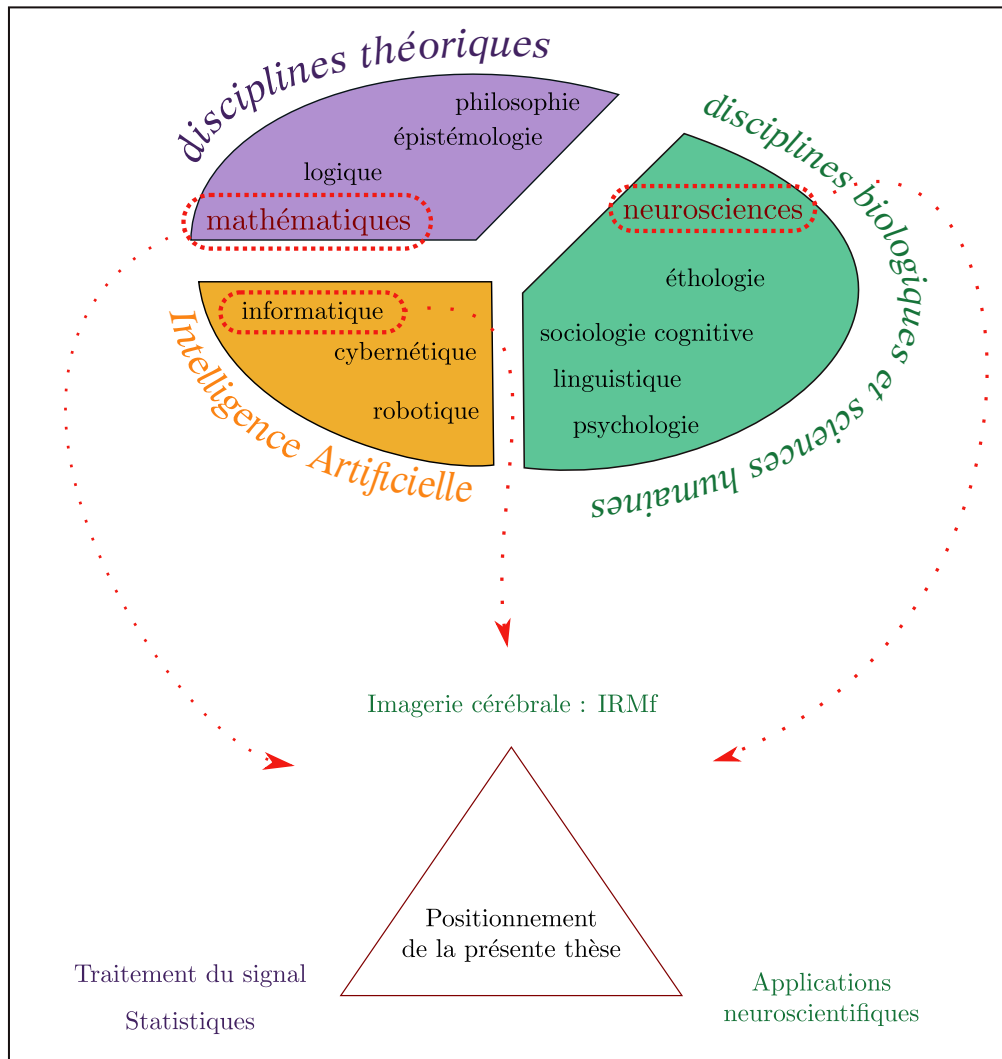


FIGURE 1.1 – Les principaux groupes de disciplines regroupées sous le terme de *sciences cognitives*, d’après Andler [Andler 1992] : les disciplines théoriques, les disciplines biologiques ou relevant des sciences humaines et les sciences de l’Intelligence Artificielle (IA). La présente thèse est positionnée par rapport à ces champs d’étude du cerveau : nous proposons des contributions méthodologiques développées pour l’analyse des données d’IRMf, en vue d’applications neuroscientifiques.

Positionnement de cette thèse

Dans ce cadre de recherches très vaste, la présente thèse s'appuie sur une méthode relativement récente d'imagerie cérébrale, l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf), apparue il y a une vingtaine d'années [Ogawa 1990] et qui permet d'étudier de manière non invasive l'activité du cerveau, soit au repos soit évoquée par des stimuli expérimentaux. L'un des objectifs de notre travail a été d'améliorer les méthodes d'investigation des caractéristiques temporelles de l'activité cérébrale apparaissant en IRMf en réponse à une stimulation extérieure. Le signal mesuré en IRMf représente en effet de manière indirecte l'activité neuronale, via une composante neuroanale et une composante vasculaire [Logothetis 2004]. Dans cette perspective, nous nous sommes fondés sur une modélisation bayésienne des données d'IRMf acquises dans le cadre d'un protocole d'activation fonctionnelle : le modèle de détection-estimation conjointes (*Joint Detection Estimation* : JDE [Makni 2008, Vincent 2010]). Ce modèle a été mis en place sous la direction de Philippe CIUCIU, au sein du laboratoire LNAO⁷ puis de l'équipe Parietal⁸, depuis un peu moins d'une dizaine d'années, dans le but de pouvoir à la fois détecter les zones cérébrales activées en réponse à un stimulus donné, et estimer en même temps la dynamique temporelle de la réponse sous-jacente, appelée fonction de réponse hémodynamique. Les contributions méthodologiques développées dans cette thèse s'inscrivent dans le cadre de cette approche JDE. De façon parallèle aux développements méthodologiques proposés, le second objectif de cette thèse a été d'appliquer ces méthodes dans le cadre d'études à visées neuroscientifiques, chez l'adulte et l'enfant sains. La Fig. 1.1 illustre le positionnement de la présente thèse au sein du vaste champ des recherches connectées à l'étude du cerveau.

Les applications concernant les enfants ont été mises en place en collaboration avec l'équipe du Dr et pédiatre Ghislaine Dehaene-Lambertz, DR INSERM dans l'Unité d'imagerie cognitive de Neurospin (UNICOG - laboratoire INSERM U992). L'équipe du Dr Dehaene-Lambertz, intitulée «équipe Développement», étudie notamment les bases cérébrales des fonctions cognitives chez le nourrisson et les relations entre maturation cérébrale et environnement. Certaines pathologies sont également investiguées afin de comprendre leurs conséquences précoces sur le développement. À travers cette collaboration, nous avons pu accéder à des données acquises chez des enfants âgés de 6 à 9 ans, dans le cadre d'un protocole visant à comprendre l'effet de l'âge et de l'apprentissage de la lecture sur les réseaux du langage [Monzalvo 2012, Dehaene-Lambertz 2013a].

1.2 Organisation du manuscrit

Ce manuscrit est divisé en deux parties, séparant l'état de l'art thèse des contributions développées durant cette thèse.

7. Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur, situé à Neurospin, qui a cessé d'exister en 2012 pour être remplacé par l'UNATI : Unité de Neuro-Anatomie et de Traitement des Images.

8. Équipe mixte CEA-INRIA, regroupée aujourd'hui au sein de l'UNATI, qui développe, en collaboration avec des neuroscientifiques, de nouveaux modèles permettant d'étudier le fonctionnement cérébral, au repos ou en activité.

Partie I

La première partie de ce manuscrit, intitulée «[Partie I : L'étude du cerveau par IRM fonctionnelle d'activation : contexte scientifique](#)», introduit le contexte scientifique de cette thèse. On considère en général que les résultats de la neuro-imagerie fonctionnelle permettent de progresser dans notre compréhension du fonctionnement cérébral. Cependant, comme l'a fait remarquer Karl Friston dans le chapitre introductif du livre *Human Brain Function* [Friston 1997] (1ère édition), le point de vue inverse est également vrai. Nos connaissances de l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau contraignent la façon dont les données de neuro-imagerie sont analysées et peuvent donc avoir des conséquences sur les résultats obtenus. Ceci est particulièrement vrai en IRMf, dans la mesure où les signaux acquis relèvent à la fois de l'activité neuronale et des changements vasculaires liés à cette activité. Pour analyser les données d'IRMf, il paraît donc pertinent de disposer de connaissances quant aux mécanismes reliant activité cérébrale, changements vasculaires et tenter de comprendre en quoi les signaux acquis sont liés à l'activité neuronale. Ainsi, cette première partie du manuscrit pose dans un premier temps ([chapitres 2 et 3](#)) les bases de l'organisation cérébrale et de notre compréhension des origines et limites du signal d'IRMf. Dans un second temps, les méthodes habituelles d'analyse des données IRMf sont présentées, ainsi que les outils de détection-estimation conjointes sur lesquels nous nous sommes appuyés pour développer nos contributions propres ([chapitres 4 et 5](#)).

Organisation cérébrale anatomique et fonctionnelle

Le [chapitre 2](#) présente le contexte neuroscientifique de cette thèse en rappelant de manière globale l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau humain.

L'IRMf : une méthode d'imagerie reflétant indirectement l'activité neuronale

Dans le [chapitre 3](#), nous avons souhaité mettre en évidence les avantages et les limites intrinsèques de la méthode d'imagerie cérébrale utilisée dans cette thèse, l'IRMf. Nous adoptons pour cela une démarche incrémentale, suivant les principes exprimés par Descartes dans *Le discours de la méthode*⁹ (1637) : il s'agit de «diviser chacune des difficultés [examinées], en autant de parcelles qu'ils se pourraient, et qu'il serait requis pour les mieux résoudre». Dans notre cas, l'objectif est tout d'abord de mieux comprendre ce que représente le signal acquis en IRMf. Ainsi, le chapitre commence par positionner l'IRM par rapport aux autres modalités d'imagerie cérébrale, avant de présenter les principes physiques et électro-magnétiques régissant l'acquisition de données en IRM. Ensuite, nous précisons en quoi consiste l'activité neuronale et expliquons comment, grâce aux besoins énergétiques du cerveau, il est possible d'en obtenir des informations via les changements vasculaires qui lui sont liés. L'appellation «réponse hémodynamique», qui désigne en IRMf la réponse induite dans un voxel du cerveau par un stimulus, est ainsi expliquée. Nous présentons alors un état de l'art succinct des connaissances actuelles concernant les liens entre activité neuronale et changements vasculaires. Enfin, nous insistons sur les avantages offerts par l'IRMf, tout en notant ses limitations.

9. Le titre complet de l'ouvrage est :

Le discours de la méthode pour bien conduire sa raison et chercher la vérité dans les sciences.

État de l’art de l’analyse des données en IRMf

Le [chapitre 4](#) présente les pré-traitements appliqués aux images d’IRMf ainsi que les méthodes standards utilisées pour détecter les zones cérébrales activées lors d’un paradigme expérimental et les méthodes permettant d’estimer les caractéristiques temporelles de la réponse hémodynamique.

L’approche de Détection-Estimation conjointe : état de l’art et contexte scientifique

Le [chapitre 5](#) pose les fondements de l’approche de détection-estimation conjointe, mise en place à travers les thèses de Salima MAKNI et Thomas VINCENT, et sur laquelle s’appuie la présente thèse. Nous détaillons notamment les enjeux de la méthode, ses pré-requis et présentons le modèle bayésien développé.

Partie II

La deuxième partie de ce manuscrit, intitulée «[Partie II : Contributions méthodologiques et applications en neuro-imagerie](#)», présente les contributions méthodologiques développées durant la réalisation de cette thèse. Nous adoptons ici aussi une démarche incrémentale, partant des premières contributions concernant la validation extensive de l’approche de détection-estimation conjointe, pour détailler ensuite une à une les extensions et améliorations apportées. L’ordre de présentation choisi ne suit pas toujours le cheminement chronologique suivi durant cette thèse, mais soit au contraire une progression liée à la complexité des contributions apportées et leur positionnement au sein de l’approche de détection-estimation conjointe.

Validation de la méthode JDE au niveau d’un groupe de sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

Dans le [chapitre 6](#), nous présentons une première contribution qu’il a été capital d’apporter en tout premier lieu : une validation de l’approche JDE, menée de façon beaucoup plus étendue que ce qui avait été fait auparavant. La méthode est comparée à des approches existantes, au niveau intra-sujet et au niveau d’un groupe de sujets. En parallèle, nous avons investigué la variabilité de la réponse hémodynamique au niveau du groupe de sujets.

Les alternatives à l’utilisation d’une parcellisation des données préalablement au modèle JDE

Le modèle JDE dans sa version standard est basé sur une parcellisation préalable des données d’IRMf, qui, comme nous le montrons dans le [chapitre 7](#), peut avoir un impact sur les résultats d’estimation de la forme de la réponse hémodynamique. Nous proposons par conséquent de s’affranchir de cette parcellisation via l’utilisation de méthodes de *consensus clustering*. L’approche présentée dans ce chapitre a été dénommée *Consensus Clustering Joint Detection Estimation (CC-JDE)*. Notons dès à présent que cette contribution a été développée vers la fin de la présente thèse, et que les extensions de la méthode JDE présentées dans les [chapitres 8](#) et [9](#), mises au point antérieurement à l’approche CC-JDE ou en parallèle, ne se sont pas

appuyées sur cette approche. Nous positionnons néanmoins la présentation de l’approche CC-JDE à cet endroit du manuscrit, dans la mesure où cette contribution concerne le problème de la parcellisation initiale, effectuée en amont de la modélisation des données via l’approche JDE.

Les contributions présentées dans les deux chapitres suivants ont été développées dans le cadre de la collaboration avec le Dr Guislaine DEHAENE-LAMBERTZ, en vue d’analyse des données multi-sessions acquises chez des groupes d’enfants.

Adaptation de la méthode JDE aux données multi-sessions

La méthode JDE dans sa version standard a été initialement conçue pour traiter des données mono-session, une moyenne des résultats obtenus par session étant en général ensuite effectuée. Nous présentons dans le [chapitre 8](#) une extension multi-sessions de l’approche JDE, développée afin de pouvoir analyser de manière plus robuste les données multi-sessions acquises au niveau intra-sujet, tant en ce qui concerne les amplitudes de la réponse que pour l’estimation de l’hémodynamique.

Le modèle hémodynamique de groupe

Dans le [chapitre 9](#), nous présentons une autre extension de l’approche JDE, visant à estimer la forme de la réponse hémodynamique au niveau d’un groupe de sujets, tout en estimant la forme de réponse de chaque sujet. En effet, dans son cadre standard, la méthode JDE procède à une estimation intra-sujet de la réponse, la moyenne au niveau du groupe servant ensuite à étudier la variabilité hémodynamique sur l’ensemble des sujets. La contribution méthodologique présentée dans ce chapitre permet d’améliorer la robustesse de telles études : les données acquises chez l’ensemble des sujets sont utilisées pour estimer une forme de réponse de groupe, tout en modélisant la variabilité inter-sujets.

Conclusion

Enfin, dans la [conclusion](#) (chapitre 10), nous récapitulons les parties précédentes ainsi que les contributions associées, avant d’évoquer différentes perspectives possibles à ce travail de thèse.

Première partie

L'étude du cerveau par IRM fonctionnelle d'activation : contexte scientifique

Organisation cérébrale anatomique et fonctionnelle

Le système nerveux humain est principalement divisé en deux parties : le système nerveux central, qui englobe le cerveau, le cervelet et la moëlle épinière, et le système nerveux périphérique, décomposé en trois sous-systèmes : les nerfs crâniens, les nerfs rachidiens et le système nerveux autonome (le système nerveux autonome assure la régulation de l'activité des viscères, des glandes et de la vascularisation ; il est pour l'essentiel régulé par l'hypothalamus). Dans cette partie, nous nous focaliserons sur l'organisation du cerveau, objet principal d'étude de la neuro-imagerie. De nombreuses pathologies peuvent conduire à des modifications de la structure ou du fonctionnement du cerveau humain, mais nous nous intéressons ici à l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau sain.

L'organisation du cerveau peut être envisagée à plusieurs échelles : on distingue notamment les niveaux d'organisation « microscopique », renvoyant à l'échelle cellulaire et les niveaux d'organisation « macroscopique », correspondant aux grandes divisions du cerveau en liaison avec son fonctionnement. Dans ce chapitre, nous adoptons une approche « bottom-up » : nous nous focalisons tout d'abord sur la composition cellulaire du cerveau, puis sur la façon dont les signaux se propagent entre les neurones, avant de présenter les principales structures macroscopiques du cerveau et les principales aires fonctionnelles connues. La relation entre structure anatomique et fonction, ou relation anatomo-fonctionnelle est ainsi mise en évidence.

En fin de chapitre, nous présentons l'organisation vasculaire cérébrale, qu'il est important de mentionner puisqu'il s'agit du support physiologique du signal d'IRM fonctionnelle, la modalité de neuro-imagerie d'intérêt dans cette thèse.

2.1 La composition cellulaire du cerveau

Le cerveau est composé de plusieurs types de cellules. On distingue essentiellement les neurones, qui sont les unités de base traitant l'information, et les cellules gliales, servant notamment de cellules de support.

2.1.1 Le neurone

Le nombre de neurones dans le cerveau humain est estimé à 100 milliards de neurones, dont environ 20 milliards situées dans le cortex, surface des hémisphères cérébraux. Le neurone est composé d'un corps cellulaire, appelé soma, et de deux types de prolongements, appelées neurites : l'axone, long, par lequel transite l'information nerveuse, et les dendrites, plus courtes et ramifiées. L'axone est entouré de gaines protectrices formée de myéline, qui permettent d'accélérer la transmission de l'information. Il existe différentes familles de neurones, selon leur morphologie, leur localisation et leur taille. Le transfert d'information entre deux neurones se fait grâce aux synapses, qui connectent le bout de l'axone du premier neurone au deuxième

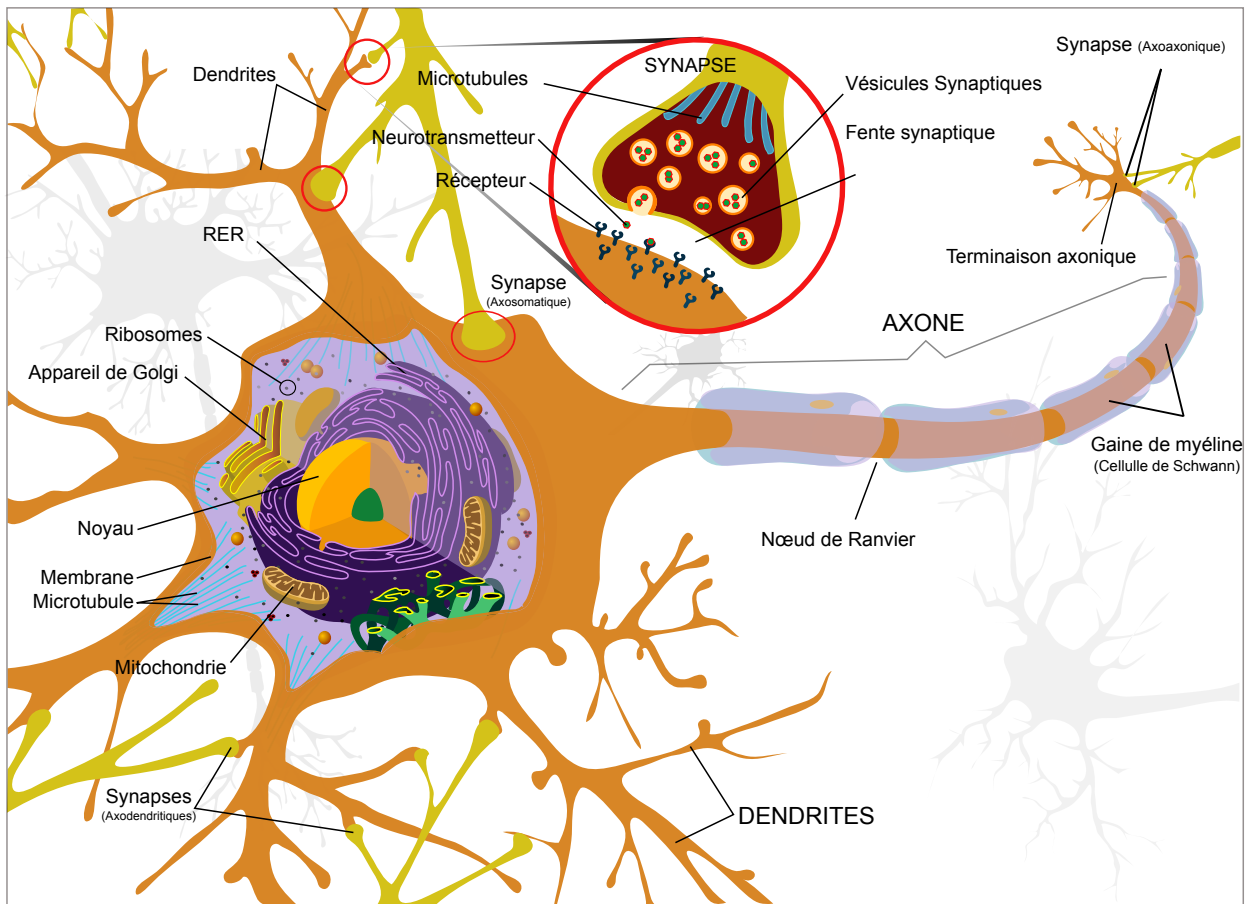


FIGURE 2.1 – **Représentation schématique d'un neurone.** Le lecteur intéressé pourra se référer par exemple au livre *Neurosciences - À la découverte du cerveau* [Bear 1997] pour une description détaillée des différents composants de la cellule neuronale. Cette figure est inspirée du schéma disponible à l'adresse http://en.wikipedia.org/wiki/File:Complete_neuron_cell_diagram_en.svg.

neurone, soit au niveau du soma, soit au niveau des prolongements. Les parties pré-synaptique (axone du premier neurone) et post-synaptique (deuxième neurone) sont séparées par un espace appelé fente synaptique, dans lequel circulent les neurotransmetteurs, substances chimiques relâchées par l'axone et capturées par les récepteurs situés sur le deuxième neurone. La Fig. 2.1 présente une représentation schématique d'une cellule neuronale, connectée à d'autres neurones via différents types de synapses.

2.1.2 Les cellules gliales

On distingue parmi les cellules gliales les oligodendrocytes, les astrocytes et les cellules microgliales. Les oligodendrocytes construisent la gaine de myéline de l'axone des neurones, les astrocytes participent à la régulation de l'environnement extra-cellulaire et les cellules microgliales servent d'«éboueurs», participant notamment aux réactions inflammatoires, à la sécrétion de facteurs de croissance et, dans une certaine mesure, à l'activité immunitaire du système nerveux central. La Fig 2.2 propose une représentation schématique des différents types de cellules nerveuses décrites, illustrant leur rôle principal respectif.

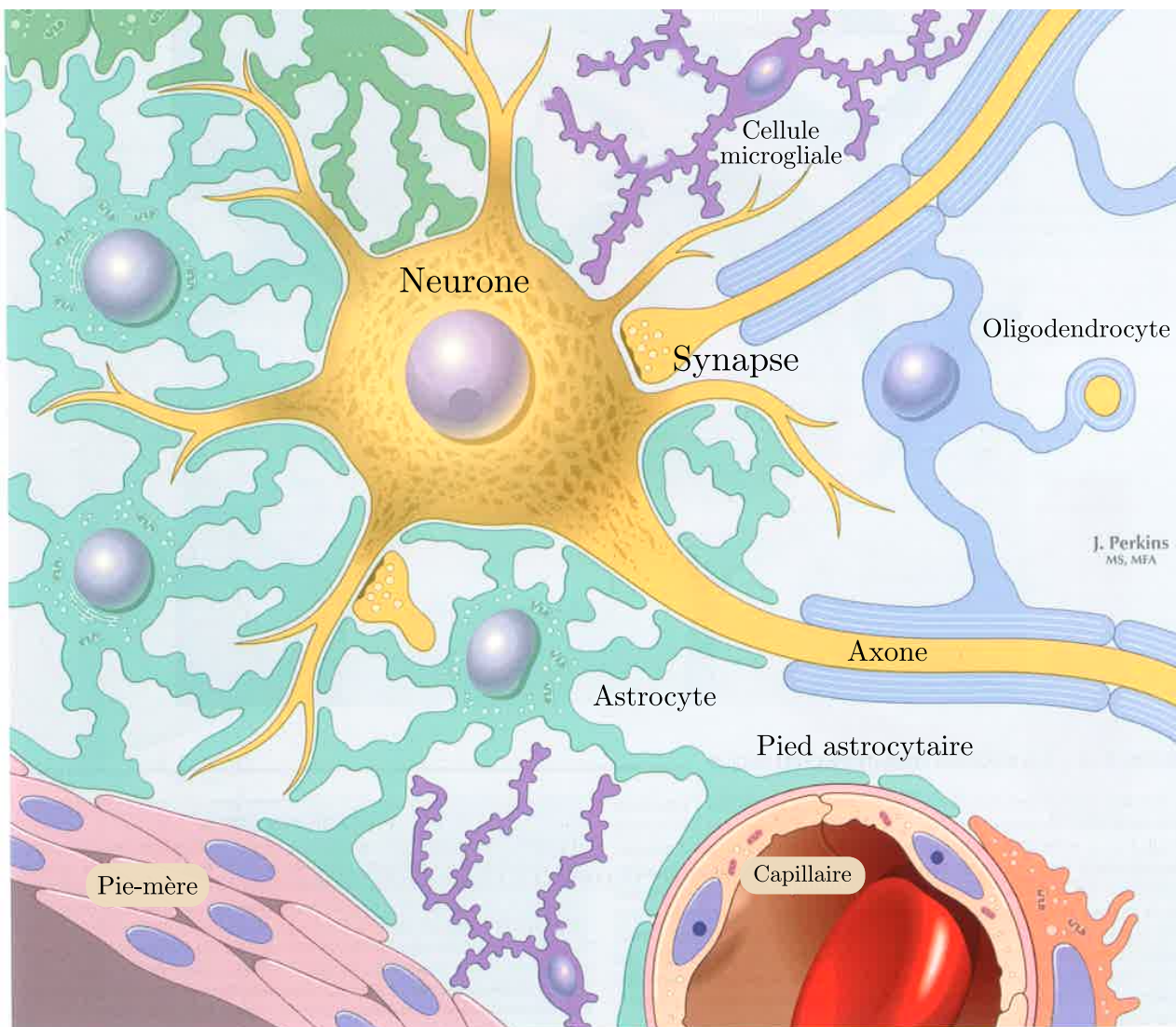


FIGURE 2.2 – **Représentation schématique des principaux types de cellules présentes dans le cerveau.** Les astrocytes isolent les neurones et leurs synapses, tandis que les oligodendrocytes myélinisent les axones. Les cellules microgliales servent d'«éboueurs» et les cellules périvasculaires, comme les péricytes par exemple, ont des activités analogues au voisinage des vaisseaux sanguins. La pie-mère correspond à l'une des membranes recouvrant la surface du cerveau. Les cellules épendymaires bordent l'épendyme et les ventricules cérébraux. Leur fonction est d'assurer l'interface entre le système nerveux et le liquide cérébro-spinal. Cette figure est adaptée du livre *Atlas de neurosciences humaines de Netter* [Felten 2011].

Dans la suite de ce chapitre, nous nous focaliserons sur les neurones : nous présentons dans la section suivante les principaux mécanismes sous-jacents à l'activité neuronale et les besoins énergétiques qui lui sont associés.

2.2 L'activité neuronale et les besoins énergétiques associés

2.2.1 L'activité neuronale

On distingue grossièrement deux types d'activité neuronale :

- l'activité intégrative, qui consiste pour le neurone à collecter et intégrer l'information en provenance d'autres neurones, via des connexions qui se font soit au niveau du soma, soit au niveau des prolongements ;
- l'activité de transmission des signaux, qui consiste essentiellement en la transmission de l'information résultant du résultat de l'activité intégrative à d'autres neurones, via l'axone.

L'activité neuronale se produit grâce aux propriétés de la membrane neuronale dont un des rôles principaux est de restreindre le flux de substances chimiques entrant et sortant de la cellule. Deux types de protéines intégrées dans la membrane permettent en particulier de réguler la concentration en ions tels que le sodium Na^+ , les ions chlorure Cl^- , le potassium K^+ ou encore le calcium Ca^{2+} . Tout d'abord, les canaux à ions sélectifs peuvent s'ouvrir ou se fermer pour laisser diffuser librement les ions entre les milieux intra-cellulaire et extra-cellulaire. Naturellement, une molécule donnée a tendance à se déplacer du milieu le plus concentré en cette molécule, vers le milieu le moins concentré. Ensuite, les pompes ioniques forcent le déplacement des ions à l'encontre de leur gradient de concentration. Par exemple, la pompe sodium-potassium force ainsi la sortie de 3 ions sodium pour faire entrer deux ions potassium.

Ces propriétés de la membrane permettent au neurone au repos de posséder une plus grande concentration en ions potassium dans le milieu intra-cellulaire, et une plus grande concentration en Na^+ et Ca^{2+} à l'extérieur. Cette distribution inégale provoque l'apparition d'une différence de potentiel électrique de -40 à -70 mV entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane. Tout changement de cet état d'équilibre provoque des mouvements d'ions vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule permettant de rétablir les différences de concentration. Lors de la réception des neurotransmetteurs en provenance d'une autre cellule, différentes situations peuvent se produire, dépendant de la nature excita-

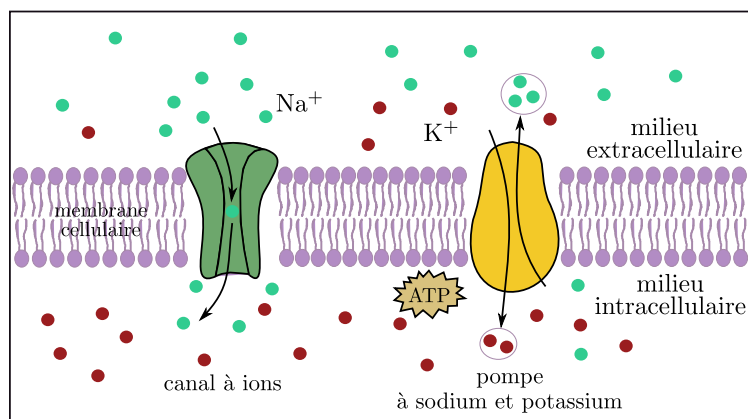


FIGURE 2.3 – Représentation schématique des canaux à ions et pompes sodium-potassium de la membrane cellulaire. Nous avons représenté ici seulement les concentrations en ions sodium Na^+ et potassium K^+ . Les canaux à ions sodium laissent passer les ions Na^+ de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, tandis que la pompe sodium-potassium échange des ions Na^+ internes pour des ions K^+ externes, en utilisant l'énergie libérée par l'hydrolyse de la molécule d'ATP, en présence d'ions sodium.

trice ou inhibitrice du neurotransmetteur.

On peut par exemple citer le rôle du glutamate, qui force l'ouverture des canaux à ions permettant le passage du sodium : l'entrée d'ions Na^+ dans le neurone diminue le potentiel électrique de repos au niveau du canal à ion. Cette dépolarisation locale est appelée potentiel post-synaptique excitateur (PPSE). Inversement, un neurotransmetteur inhibiteur comme le γ -aminobutyrique acide (GABA) force l'ouverture des canaux contrôlant le passage du potassium ou des ions chlorure : l'entrée d'ions Cl^- ou la sortie d'ions K^+ provoque une augmentation du potentiel électrique au niveau des canaux correspondants. Cette hyperpolarisation locale est appelée potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI). Les PPSE et PPSI sont sommés temporellement et spatialement : il s'agit de l'activité intégrative du neurone. Lorsque la dépolarisation totale descend en dessous d'une tension seuil, un grand nombre de canaux à ions sodium s'ouvrent et permettent l'entrée des ions dans la cellule. La propagation de cette vague de dépolarisation le long de l'axone est appelée potentiel d'action : cela correspond à l'activité de transmission de signaux du neurone. Lorsque cet influx nerveux atteint une synapse, les canaux à ions sodium de la partie pré-synaptique, dépendants de la tension, s'ouvrent et permettent la circulation de Ca^{2+} , à l'origine d'une cascade d'événements qui aboutissent au relâchement de neurotransmetteurs dans la fente synaptique (cf. représentation schématisée d'une synapse en Fig. 2.1). Ces neurotransmetteurs déclencheront à leur tour l'apparition de PPSE ou PPSI au niveau de la membrane post-synaptique du neurone cible.

Le traitement de l'information par le neurone est ainsi une combinaison d'activité intégrative et de transmission de signaux. La génération des potentiels d'action et des PPSE et PPSI ne nécessite pas en elle-même d'apport d'énergie car les mouvements des ions associés se font dans le sens des gradients de concentration. En revanche, la restauration des gradients de concentration en ions au repos, perturbés par ces potentiels, nécessite un apport d'énergie au neurone.

Dans la suite de cette section, nous mettrons en évidence le lien existant entre activité et métabolisme des cellules. En effet, des études *in vivo* utilisant du 2-deoxyglucose et 2-fluorodeoxyglucose marqués radioactivement ont montré qu'il existe une corrélation entre le fonctionnement cérébral et le métabolisme cérébral [Sokoloff 1977]. En particulier, la restauration des gradients de concentration suivant l'activité est assurée par tout un ensemble de transformations moléculaires et énergétiques qui font partie du métabolisme en activité. Par contraste, le métabolisme de base désigne les réactions assurant les besoins énergétiques minimaux de l'organisme, c'est-à-dire assurant les fonctions vitales (battements cardiaques, respiration, digestion, maintien de la température corporelle...). Dans les paragraphes suivants, nous synthétiserons donc brièvement les besoins en énergie du cerveau et présenterons notamment la synthèse d'une molécule-clé, l'Adénosine Tri-Phosphate, utilisée lors des réactions nécessitant de l'énergie. Ensuite, nous nous intéresserons à la façon dont les nutriments nécessaires au métabolisme neuronal parviennent jusqu'au cerveau.

2.2.2 Le métabolisme cérébral

Les cellules vivantes ont besoin d'énergie pour réaliser les tâches auxquelles elles sont dédiées, pour maintenir l'organisation de leur structure, pour synthétiser des composants cellulaires, ou encore pour générer des courants électriques.

2.2.2.1 Les besoins en énergie du cerveau

Le cerveau représente jusqu'à 2 % du poids d'un individu, mais consomme, même au repos, 25 % de l'énergie corporelle. La grande majorité de l'énergie consommée par le cerveau est attribuable à la restauration du potentiel membranaire, grâce au fonctionnement des pompes qui restaurent les distributions en ions inégales entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Les neurones requièrent notamment de l'énergie pour la synthèse, le stockage et la libération de neurotransmetteurs ainsi que pour le transport le long des dendrites et de l'axone ([Attwell 2001]). D'autres activités non caractéristiques des neurones, telles que la synthèse de protéines, la transmission de signaux au sein de la cellule et le renouvellement de la membrane cellulaire, nécessitent également l'apport d'énergie. Bien que les neurones soient responsables d'une consommation massive d'énergie, le cerveau est composé de nombreuses cellules, dont les neurones, la glie et les cellules épendymales. Chaque cellule cérébrale a des fonctions spécifiques et requièrent des besoins métaboliques spécifiques. Nombre de ces fonctions spécifiques concernent la transmission neuronale. Par exemple, les astrocytes jouent un rôle central dans le métabolisme des neurones en produisant du lactate grâce à la glycolyse et à l'activation du catabolisme du glycogène [Brown 2007].

En travaillant sur des cerveaux de rongeurs, ATTWELL et LAUGHLIN [Attwell 2001] ont observé qu'au sein de la matière grise cérébrale, environ 20 à 50 $\mu\text{mol}/\text{min}$ d'Adénosine Triphosphate (ATP) sont consommées pour chaque gramme de tissu, tandis que le cerveau dans un état de coma consomme seulement 10 $\mu\text{mol}/\text{g}/\text{min}$ d'ATP¹. Ils ont donc conclu que les activités d'intégration et de transmission des signaux des neurones requièrent environ 75% des besoins énergétiques de la matière grise, contre 25% pour les fonctions cellulaires de base. Connaissant les réactions chimiques associées à l'intégration et la transmission de signaux neuronaux, ATTWELL et LAUGHLIN ont pu déterminer chez les rongeurs la façon dont l'énergie disponible dans le cerveau est allouée, en distinguant notamment les besoins énergétiques suivants :

- la restauration des gradients de concentration membranaire, suite au passage d'un potentiel d'action ;
- la restauration, dans la partie post-synaptique, des gradients de concentration, suivant les PPSE et PPSI ;
- le maintien du potentiel de repos dans les neurones et la glie,
- la synthèse, l'utilisation et la dégradation du glutamate, le neurotransmetteur exciteur dominant dans le cerveau ;
- la restauration des flux de Ca^{2+} dans les membranes présynaptiques.

En extrapolant ces résultats chez les primates, pour lesquels le nombre de synapses par neurones est beaucoup plus élevé, ils ont ensuite affirmé qu'une grande partie du budget énergétique du cerveau humain (jusqu'à 74%) est consacré à la restauration des gradients de concentration post-synaptique. Ainsi, la majorité des besoins en énergie du cerveau humain est supposée correspondre aux besoins métaboliques liés à l'activité intégrative et à la transmission de signaux des neurones.

Par la suite, nous nous intéressons à la façon dont ces besoins en énergie sont assurés, à la fois grâce au métabolisme énergétique, permettant la production d'énergie utilisable par la cellule, et grâce à l'apport de nutriments via le sang.

1. Nous nous focaliserons dans la sous-section suivante sur cette molécule qui est une source d'énergie pour les cellules.

2.2.2.2 Métabolisme cérébral

L'activité neuronale s'accompagne d'une élévation locale des besoins énergétiques et notamment l'augmentation du métabolisme glycolytique principalement liée à l'activité synaptique : c'est la voie neurométabolique. Le principal substrat métabolique du cerveau est le glucose. Les cellules nerveuses ont besoin d'un apport continu via le sang d'oxygène, et de glucose, stocké en faible quantité dans le cerveau : dans des conditions normales de fonctionnement, le cerveau extrait environ 10% des quelques 90mg/dl de glucose présents dans le sang artériel. Il est important de noter que le neurone seul ne « puise » pas l'intégralité de ses besoins énergétique directement dans la circulation capillaire. Les cellules astrocytaires servent ici de relais et fournissent les molécules énergétiques au neurone (via le lactate). Le glucose peut être utilisé directement par la cellule et constitue également un précurseur de différentes réactions de biosynthèse. Le glucose est stocké sous la forme de glycogène, un polymère du glucose qui, dans le cerveau des mammifères, est localisé de façon prédominante dans les astrocytes [Brown 2007].

L'augmentation du métabolisme neuronal induit en outre une élévation de la consommation d'oxygène depuis les capillaires et il s'ensuit une augmentation du flux sanguin en réponse à cette demande : c'est la voir neurovasculaire. Les médiateurs chimiques responsables du couplage entre l'activité neuronale et le flux sanguin ne sont pas encore bien connus. Deux groupes moléculaires sont envisagés : (i) les molécules ou ions produits par l'activité neuronale et qui s'accumulent dans l'espace extracellulaire [Villringer 1995] ou (ii) des neurotransmetteurs spécifiques qui induisent le couplage en anticipation ou du moins en parallèle de l'activation [Park 2008].

Dans les deux premières parties de ce chapitre, nous avons présenté la composition cellulaire du cerveau et la transmission des signaux nerveux entre les neurones. Nous nous plaçons à présent à un niveau d'échelle supérieur, en présentant dans cette partie les principales structures macroscopiques du cerveau, et les fonctions cérébrales associées.

2.3 Anatomie cérébrale macroscopique et organisation fonctionnelle correspondante

2.3.1 Les orientations définies en neuro-imagerie

En neuro-anatomie, on utilise pour localiser les différentes structures du cerveau les quatre orientations suivantes : dostrale, rostrale, caudale et ventrale ; selon que l'on se place au-dessus ou en-dessous de la jonction entre le tronc cérébral et le cerveau, ces orientations sont dirigées différemment, comme on le voit sur la Fig. 2.5, à gauche. Au-dessus de la jonction entre le tronc cérébral et cerveau, l'orientation rostrale est située en avant du cerveau, l'orientation caudale en arrière du cerveau, l'orientation ventrale dirigée vers le bas et l'orientation dorsale vers le haut. On appelle ligne médiane la ligne séparant les hémisphères gauche et droit (cf. partie droite de la Fig. 2.5).

Par ailleurs, lors de l'acquisition d'images cérébrales, on distingue trois types d'orientation, selon la direction dans laquelle les coupes cérébrales sont visualisées :

- l'orientation axiale, ou transversale : le plan axial correspondant est perpendiculaire à l'axe dorso-ventral au-dessus du milieu du cerveau ;
- l'orientation coronale : le plan coronal est perpendiculaire à l'axe rostro-caudal au dessus du milieu du cerveau ;

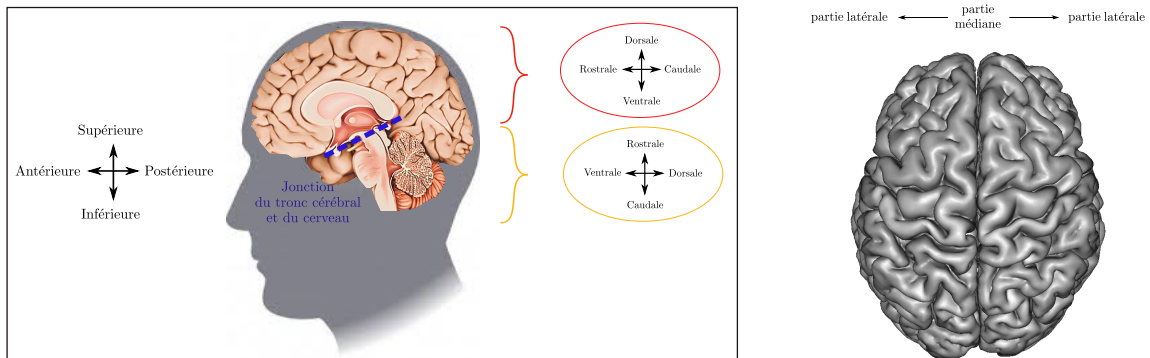


FIGURE 2.4 – Les orientations utilisées en neuro-imagerie pour localiser les structures cérébrales.

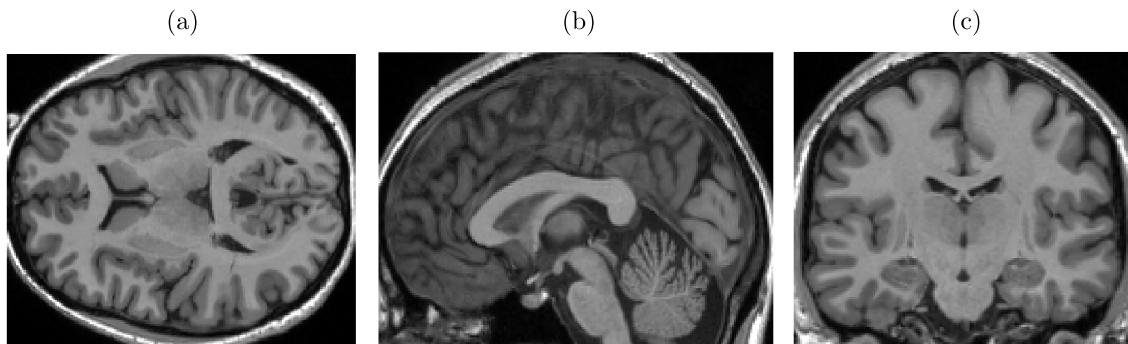


FIGURE 2.5 – Les trois types d'orientation selon lesquelles sont visualisées les coupes cérébrales : orientation axiale (a), sagittale (b) et coronale.

- l'orientation sagittale : le plan sagittal est perpendiculaire aux deux autres.

2.3.2 Architecture macroscopique

Le cerveau proprement dit est constitué des hémisphères cérébraux et du diencephale (thalamus et hypothalamus). On emploie cependant souvent le terme de «cerveau» pour désigner l'ensemble de la boîte crânienne (l'encéphale), à savoir :

- le cerveau dit antérieur, appelé aussi prosencéphale chez les développementalistes ;
- le cerveau dit moyen, appelé aussi mésencéphale ;
- le cerveau dit postérieur, appelé aussi rhombencéphale.

La Fig. 2.6 présente les différentes structures cérébrales, en les regroupant selon leur appartenance au cerveau antérieur, moyen ou postérieur.

Nous nous focalisons plus particulièrement sur les hémisphères cérébraux, dont font partie les principales régions étudiées dans cette thèse : leur structure anatomique fait l'objet d'une présentation séparée. Afin de replacer le cortex dans son environnement anatomique, les autres structures cérébrales sont succinctement évoquées ci-dessous, mais elles ne feront pas l'objet d'une description détaillée, que le lecteur intéressé pourra trouver dans les cours du Dr Dominique Hasboun, enseignés au Centre Hospital-Universitaire de la Pitié-Salpêtrière². Les

2. Le site Web suivant présente le cerveau humain de manière détaillée, avec de nombreuses planches anatomiques : <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/>.

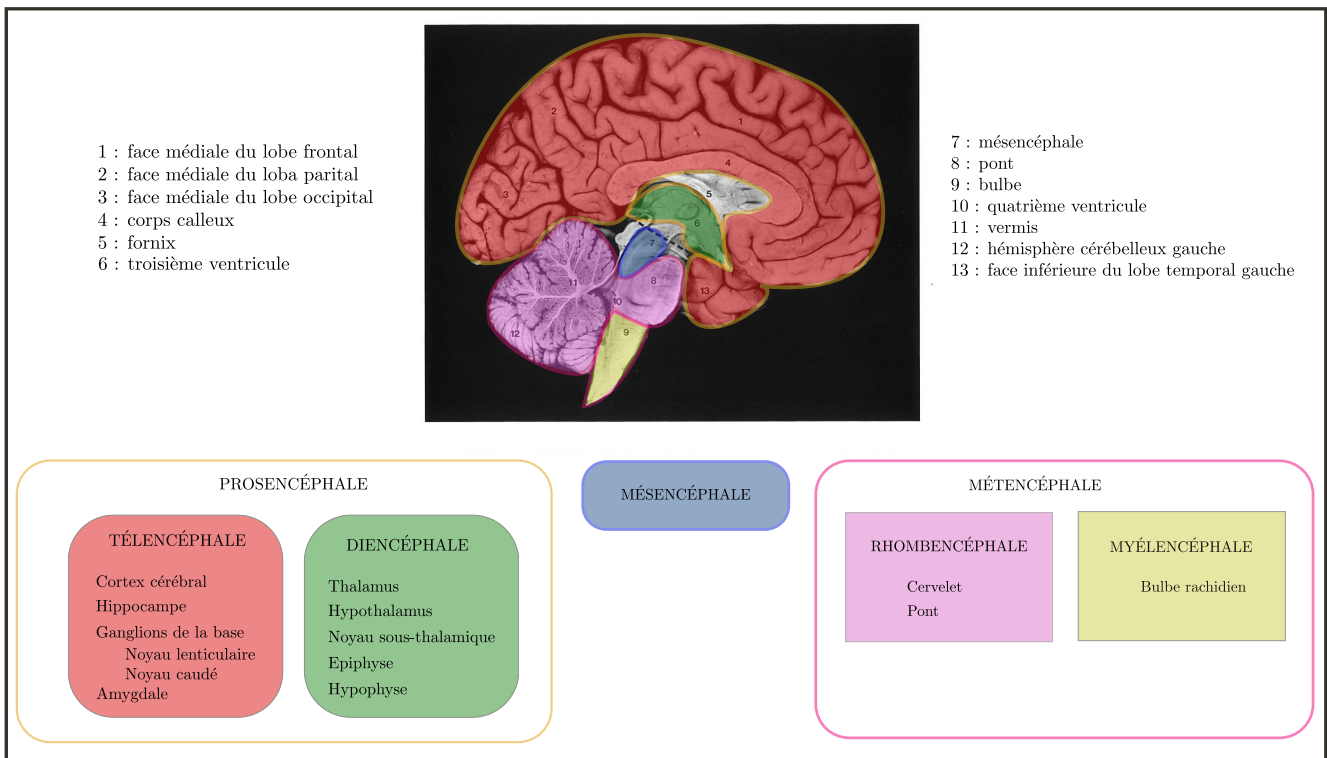


FIGURE 2.6 – Représentation schématisée des différentes structures constitutives du cerveau.

Figs. 2.7, 2.8 et 2.9 permettent de localiser les différentes structures évoquées.

Le cerveau « antérieur »

Le cerveau « antérieur » est composé du télencéphale et du diencéphale. Le **télencéphale** regroupe principalement les structures suivantes :

- le cortex cérébral, présenté de manière séparée dans le paragraphe 2.3.2.1 ;
- l'hippocampe (cf. Fig. 2.7) : il s'agit d'une structure située dans la partie médiale du lobe temporal antérieur, sous la surface du cortex, dont la forme évoque le poisson du même nom. Il intervient dans l'orientation spatiale et la consolidation de la mémoire à court terme, en conjonction avec de vastes zones du cortex ;
- les ganglions de la base, ou noyaux gris centraux (cf. Fig. 2.8) : il s'agit de trois gros noyaux sous-corticaux, composés des corps cellulaires des neurones et enfouis sous les hémisphères cérébraux. On distingue le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus, tous trois étroitement interconnectés avec le noyau subthalamique et la substance noire. Le noyau caudé et le putamen constituent ce que l'on appelle le striatum, du fait de leurs similarités anatomiques et fonctionnelles. Avec les aires motrices, pré-motrices du cortex et le thalamus, les ganglions de la base, les noyaux sous-thalamiques et la substance noire sont impliqués dans la planification, la génération et la suppression des programmes moteurs volontaires. Une atteinte des ganglions de la base produit des mouvements involontaires souvent accompagnés de troubles cognitifs et affectifs, comme dans le cas de la maladie de Huntington³.

3. La maladie de Huntington correspond à une dégénérescence neurologique provoquant d'importants troubles moteurs et cognitifs.

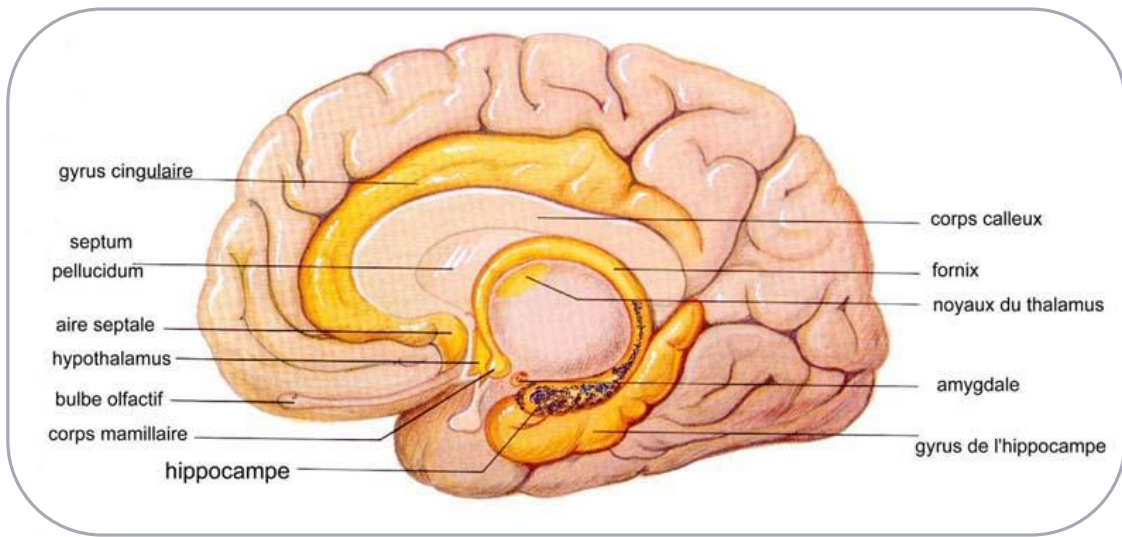


FIGURE 2.7 – Coupe sagittale du cerveau avec mise en évidence des structures limbiques. Cette figure est extraite du Site Web <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/accueil.htm>.

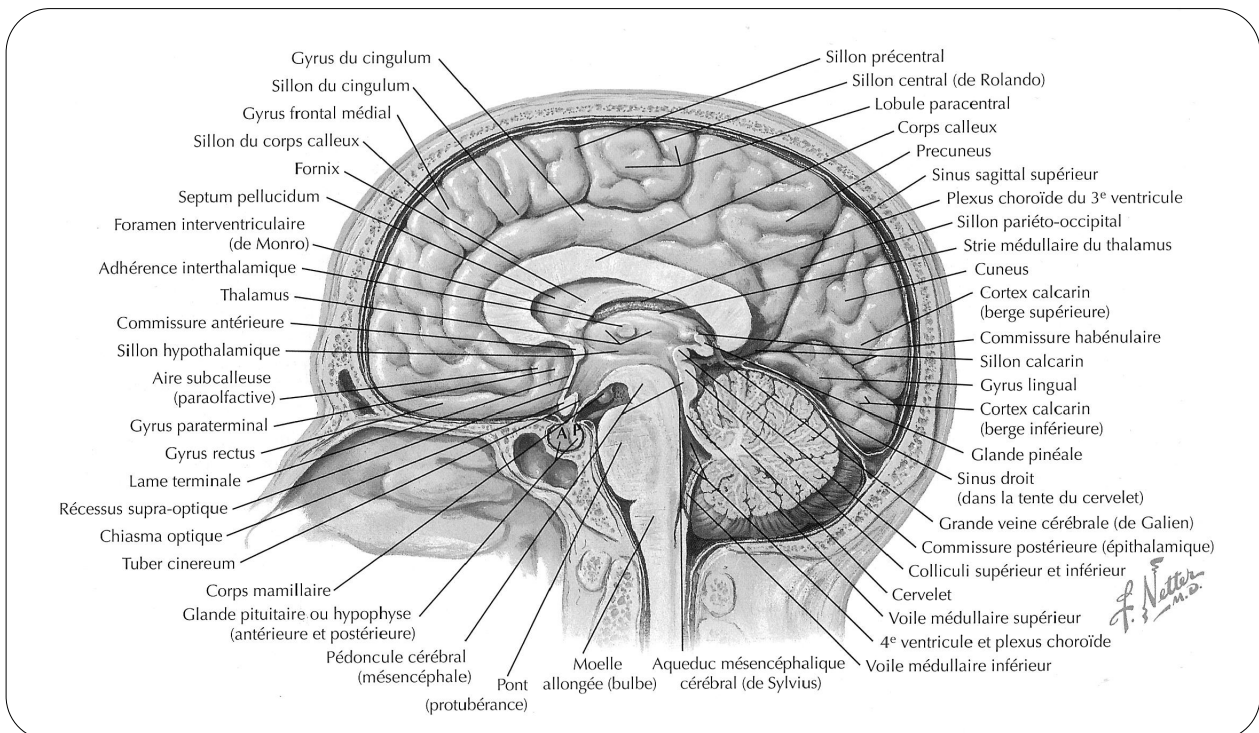


FIGURE 2.8 – Vue sagittale médiane du cerveau. Cette figure est extraite du livre *Atlas de neurosciences humaines de Netter* [Felten 2011].

- l'amygdale (cf. Fig. 2.9) : il s'agit d'un ensemble de noyaux situés dans la partie médiale du lobe temporal antérieur. Elle est impliquée dans l'interprétation émotionnelle des informations sensorielles externes et internes et est responsable du comportement et des réponses émotionnelles telles que les réactions de peur et d'aversion.

Le **diencéphale** regroupe quant à lui les structures suivantes (cf. Fig. 2.9) :

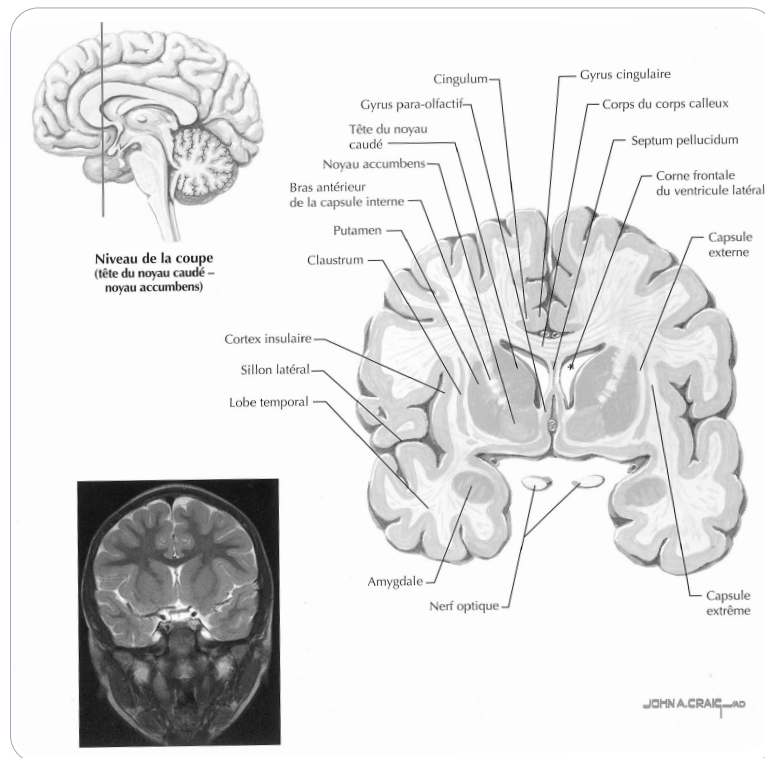


FIGURE 2.9 – **Coupe coronale de l'encéphale.** Cette figure est extraite du livre *Atlas de neurosciences humaines de Netter* [Felten 2011].

- le thalamus : il s'agit d'une structure bilatérale constituée d'un ensemble de noyaux, dont le rôle principal est celui de relais sur presque toutes les voies sensorielles. L'un des noyaux du thalamus est également impliqué dans le contrôle attentionnel ;
- l'hypothalamus, situé juste en-dessous du thalamus, joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie (régulation de la plupart des comportements, dont les comportements de base assurant la survie de l'individu). De part sa connexion avec l'hypophyse, l'hypothalamus contrôle la régulation du système endocrinien de sécrétions hormonales véhiculées par le sang ;
- le rôle du noyau sous-thalamique est encore mal connu, il est supposé être impliqué dans le contrôle permettant la sélection des actions ;
- l'épiphyse, ou glande pinéale, est responsable de la synthèse d'une neuro-hormone : la mélatonine, essentiellement synthétisée la nuit, qui est l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques ;
- l'hypophyse, ou glande pituitaire, produit des hormones de gestion de nombreuses fonctions corporelles.

Nous ne détaillerons pas ici les structures constitutives du mésencéphale.

Le cerveau «postérieur»

Le cerveau antérieur est principalement composé des structures suivantes :

- le rhombencéphale, constitué du cervelet et du pont. Le cervelet comporte comme le télencéphale deux hémisphères, qui, contrairement aux hémisphères du cortex, contrôlent la partie du corps qui leur est ipsilatérale. Il joue un rôle essentiel dans la posture, la

marche et la coordination des mouvements. Le pont correspond quant à lui à la partie centrale du tronc cérébral. Il joue un rôle important dans la motricité et contribue également à la sensibilité du visage et aux fonctions autonomes ;

- le bulbe rachidien, percé d'un conduit permettant la circulation du liquide céphalo-rachidien.

Le lecteur pourra se référer au livre intitulé *Atlas de neurosciences humaines de Netter* [Felten 2011] pour plus de détails concernant l'anatomie cérébrale.

Trois membranes, appelées méninges, recouvrent la surface extérieure du cerveau et de la moëlle épinière. La dure-mère, épaisse et solide, est la membrane la plus externe, ensuite vient l'arachnoïde puis la pie-mère, membrane délicate qui adhère aux moindres creux et replis du cortex et d'où partent les petites artères irriguant le cortex⁴.

2.3.2.1 L'anatomie des hémisphères cérébraux

Les hémisphères cérébraux représentent chez l'homme 85% du poids total du cerveau. Leur surface, qui constitue le cortex, est très plissée, formant des circonvolutions (ou gyri), séparées par des sillons (appelés aussi sulci). Chez l'être humain, le cortex constitue 80% du volume du cerveau antérieur, pour une taille estimée entre 1,6 et 2,5 m².

Les deux hémisphères sont reliés interconnectés par des faisceaux de fibres, on distingue notamment le corps calleux, qui permet la communication des différents régions droite et gauche.

La cytoarchitectonie du cortex Le cortex présente une épaisseur de 1,5 à 4,5 mm selon les régions, il est constitué de plusieurs couches de cellules et de vaisseaux sanguins. Les corps cellulaires des neurones, ou soma, y sont prédominants, ce qui lui confère une couleur grise, d'où son nom de substance grise. Le cortex repose sur la matière blanche, dénommée ainsi en raison du plus grand nombre d'axones qu'elle contient, lui conférant une couleur blanche du fait de la présence de la gaine de myéline autour de l'axone. Le cortex est principalement composé des corps cellulaires des neurones. On distingue au sein du cortex une première enveloppe, appelée néocortex, apparue chez les espèces les plus récentes dans l'échelle de l'évolution, et une deuxième enveloppe, appelée paléocortex, présente chez les espèces plus primitives comme les oiseaux ou les reptiles. Le néocortex, comporte six couches de cellules, tandis que le paléocortex n'en contient que trois ou quatre. Les cellules diffèrent en nombre et en forme entre les différentes couches et l'architecture cellulaire change également entre les régions d'une même couche. Grâce à ces caractéristiques spécifiques, le cortex communique avec la plupart des autres parties du cerveau et, en même temps, chaque aire du cortex dispose d'un réseau de connexion qui lui est propre et adapté à sa fonction.

Les couches du néocortex

La Fig. 2.10 présente les différentes couches constitutives du néocortex. La couche I, la plus proche de la pie-mère, est composée principalement d'axones et de prolongements dendritiques et présente peu de neurones. Les couches II et III sont principalement composées des cellules

4. Le système vasculaire cérébral est présenté au chapitre 3.

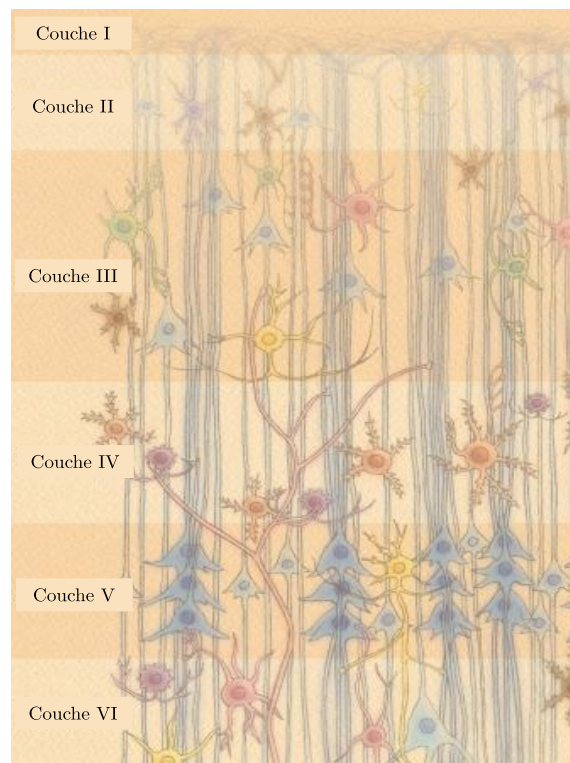


FIGURE 2.10 – Représentation schématique des six couches constitutives du néocortex, numérotées de I à VI.

pyramidales, les corps cellulaires étant plus petits dans la II^e. La couche IV comprend de nombreuses cellules dites stellaires. Elle reçoit les informations afférentes (projections des axones) provenant d'autres régions corticales et projette elle-même principalement vers les couches I et III, qui semblent contenir les couches de traitement intra-cortical de l'information. Cette couche IV semble constituer la couche d'entrée des informations dans le néocortex. Elle est de ce fait plus épaisse et plus dense dans les régions sensorielles. Les couches V et VI contiennent de grandes cellules pyramidales, qui projettent leur axone vers d'autres régions cérébrales, constituant ainsi les couches de sorties du néocortex. Dans les régions motrices, la couche V est ainsi la plus épaisse et la plus dense.

L'identification des sillons et lobes principaux L'être humain est le primate dont le cerveau possède le plus de plissements. Les sillons central, latéral et pariéto-occipital sont dits «primaires» car ils sont présents chez tous les individus et apparaissent en premier lors du développement cérébral du fœtus. Leur position relativement stables permet de les utiliser comme frontières entre les lobes. De nombreux autres sillons parcourent la surface du cortex, présentant une grande variabilité de forme, position et profondeur. Un atlas probabilistique de la position des sillons du cerveau humain sain a été proposé par Perrot et al [Perrot 2011], en utilisant une base de 62 sujets labélisés manuellement⁵.

Plusieurs sillons plus profonds que les autres séparent les hémisphères cérébraux en lobes, constituant un découpage de la surface du cerveau. On distingue à l'avant du cerveau le lobe

5. Cet atlas est disponible sur le site Web du Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur : http://www.lnao.fr/atlas_sulci.php.

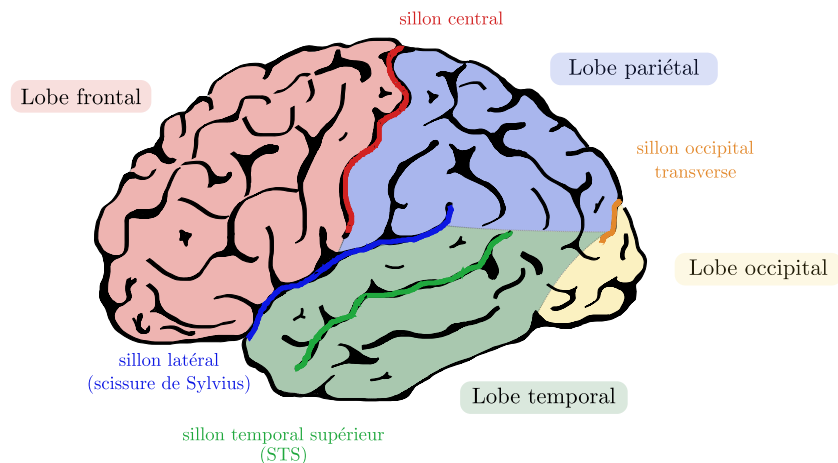


FIGURE 2.11 – Les principaux lobes du cortex cérébral, et les principaux sillons qui les délimitent. La coloration choisie est arbitraire.

frontal, séparé du lobe temporal par le sillon latéral (ou scissure de Sylvius) et du lobe pariétal par le sillon central (ou scissure de Rolando). Le lobe occipital est situé à l'arrière du cerveau, séparé du lobe pariétal par le sillon occipital transversal (ou scissure pariéto-occipitale). Ces différents lobes et les sillons qui les délimitent sont visibles en Fig. 2.11.

Sur la face interne des hémisphères se situe également le lobe limbique, ou cortex cingulaire. Enfin, on distingue aussi le lobe de l'insula, entièrement recouvert par les lobes frontal, pariétal et occipital.

Durant cette thèse, la variabilité hémodynamique a été investiguée dans plusieurs aires cérébrales dans lesquelles une activité évoquée par des stimuli expérimentaux apparaissait : les régions occipitales, le cortex moteur (nous avons étudié plus précisément le cortex moteur droit), le cortex pariétal gauche et enfin les régions temporales (cf. chapitre 6). Au sein des régions temporales, nous avons également étudié les régions impliquées dans le langage et situées le long du sillon temporel supérieur, chez des sujets enfant (cf. chapitre 8).

2.3.3 La relation entre structure et fonction

⁶ Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction de cette thèse, l'idée d'établir une relation entre la structure anatomique du cerveau et des fonctions cognitives données a été exprimée dès le XIX^e siècle, d'abord à travers la théorie peu scientifique de la phrénologie (cf. Introduction), puis avec l'étude des lésions cérébrales en neuro-chirurgie.

Les premiers neuropsychologues comparaient, lorsque cela était possible, le profil clinique de leurs patients et l'examen *post-mortem* de leur cerveau afin d'émettre des hypothèses sur la localisation des fonctions cognitives et les liens entre comportement et fonctionnement cérébral. En 1861, Paul BROCA mis ainsi en relation une lésion du lobe frontal (le gyrus inférieur gauche) d'un de ses patients⁷ avec son incapacité à parler : il identifia ainsi une région cérébrale de production du langage, aujourd'hui appelée «aire de Broca». Bien qu'il existe une importante variabilité de la taille et de la forme de l'aire de Broca, on la localise généralement

6. Pour la rédaction de ce paragraphe, nous nous sommes basés sur le chapitre introductif du livre *Human Brain Function* (2de édition) [Friston 2003].

7. Il s'agit du patient nommé « Tan-Tan » raison de son incapacité à s'exprimer autrement que par la syllabe « Tan ».

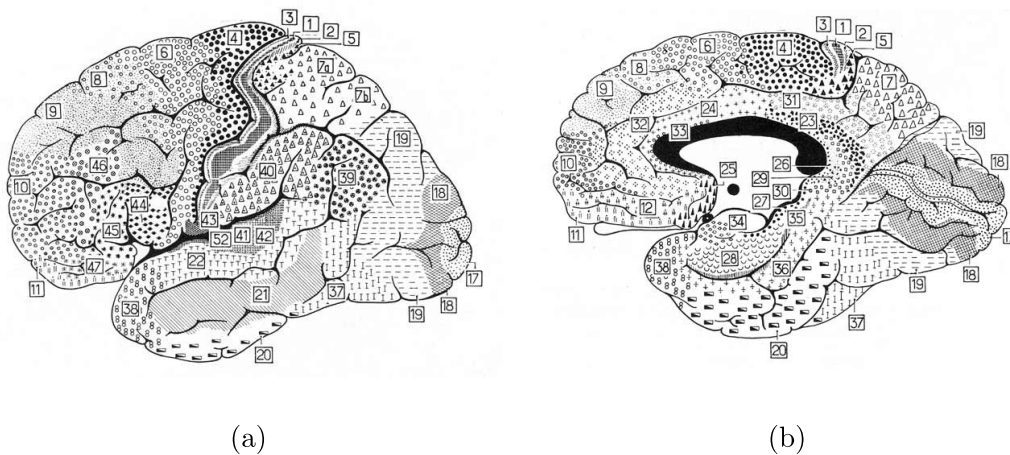


FIGURE 2.12 – Le premier découpage anatomique du cortex en régions cytoarchitectoniques [Brodman 1909]. À gauche : face externe de l’hémisphère gauche. À droite : face interne de l’hémisphère gauche.

au niveau du gyrus frontal inférieur. On sait aujourd’hui que cette région est impliquée à la fois dans le traitement phonologique et la production comme telle du langage, et dans les aspects sémantiques du langage. En 1871, WERNICKE identifia de la même manière l’«aire de Wernicke», située au niveau du gyrus temporal supérieur.

Suite à ces différents travaux, le psychologue et philosophe américain William JAMES (1842-1910), a exprimé en 1890 l’idée que l’esprit peut être étudié de différentes façons, en cherchant à relier ses composants structurels et leurs fonctions : *«Une science de l’esprit doit réduire... les aspects complexes (du comportement) à leurs éléments. Une science du cerveau doit indiquer les fonctions des éléments du cerveau. Une science des relations entre l’esprit et le cerveau doit montrer comment les ingrédients élémentaires du premier correspondent aux fonctions élémentaires du second.»* [James 1890]

L’un des premiers atlas du cerveau a ensuite été proposé par BRODMANN [Brodman 1909], qui, au moyen d’une technique de colorisation des corps cellulaires, a identifié 52 régions cytoarchitectoniques déterminées à partir du nombre de cellules neuronales, de leur taille et type, ainsi que de leur densité et distribution. Chaque région du cortex ayant la même organisation cellulaire a donc reçu un numéro allant de 1 à 52 (cf. Fig. 2.12). Il s’agit d’un atlas anatomique, mais lors de sa mise au point, l’intuition sous-jacente de BRODMANN était qu’à une organisation anatomique donnée correspond une fonction particulière. Par la suite, plusieurs aires de BRODMANN se sont en effet avérées correspondre à des fonctions spécifiques : par exemple, l’aire 17 de BRODMANN correspond exactement au cortex visuel primaire.

À la fin du XIX^e siècle également, le physiologiste Friedrich GOLTZ émettait quant à lui des doutes sur la théorie «localisationniste», qui suppose, dans la lignée de la phrénologie, que les fonctions cérébrales peuvent être précisément localisées [Goltz 1881, Tyler 2000]. Le lecteur pourra se référer à l’article de PHILLIPS et al. [Phillips 1984] et aux discussions proposées par William UTTAL [Uttal 2001] pour plus de détails concernant les liens établis au XIX^e et XX^e siècles entre structure cérébrale et fonction, et les débats ayant eu lieu à ce sujet [Tyler 2000]. Le premier principe de fonctionnement cérébral est le **principe de ségrégation fonctionnelle**, qui présente des liens avec le point de vue localisationniste : *«la localisation fonctionnelle implique qu’une fonction peut être localisée dans une aire corticale donnée, tandis que la ségrégation fonctionnelle suggère qu’une aire corticale est spécialisée pour*

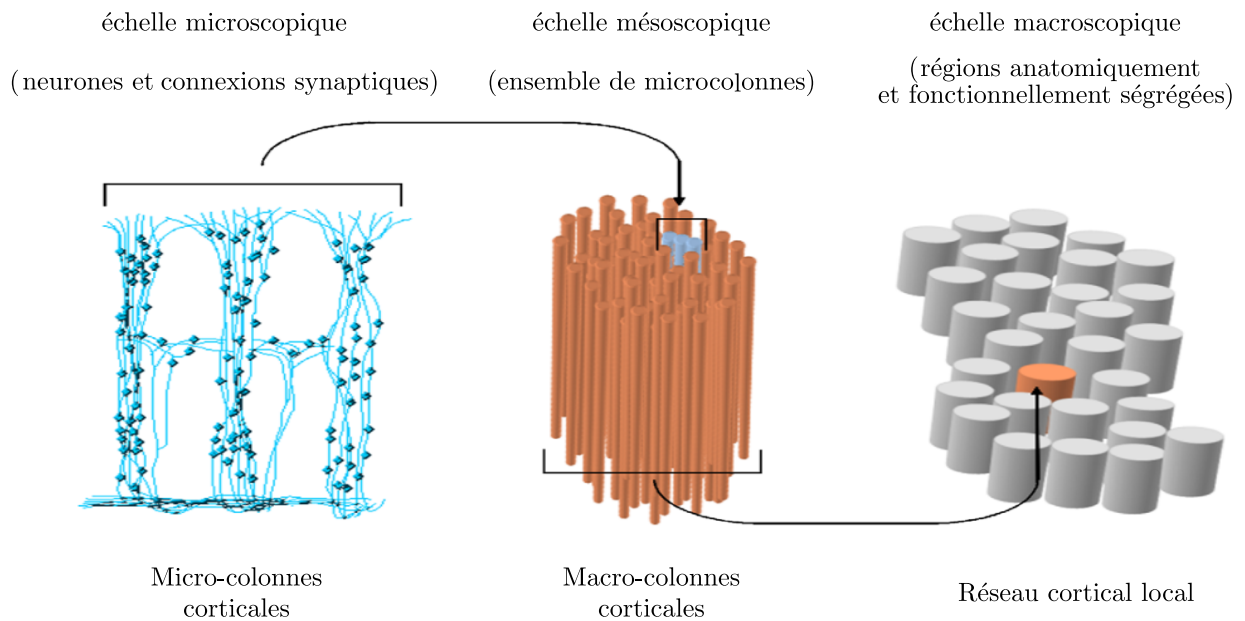


FIGURE 2.13 – Illustration du principe de ségrégation fonctionnelle, qui se décompose en différentes échelles (microscopique, mésoscopique et macroscopique). Cette figure est adaptée de [Bressler 2006].

certain aspects [du traitement de l'information], et que cette spécialisation est anatomiquement ségrégée dans le cortex.» [Friston 2003]. Ainsi, selon le principe de ségrégation fonctionnelle, appelé aussi principe de spécialisation fonctionnelle, les cellules ayant des fonctions similaires sont regroupées entre elles et des populations de neurones tendent donc à avoir des fonctions voisines [Hebb 1949]. Cette spécialisation fonctionnelle se décompose en différentes échelles comme l'illustre la Fig. 2.13.

L'organisation fonctionnelle globale du cerveau est aujourd'hui grossièrement connue, dans le sens où l'on peut associer certaines fonctions définies à certaines aires corticales. La Fig. 2.14 présente quelques grandes relations connues entre fonctions cognitives et anatomie sous-jacente.

Par ailleurs, au XX^e siècle, l'étude des lésions cérébrales a également permis de progresser sur la compréhension du fonctionnement cérébral, en mettant en évidence l'intégration de différentes régions cérébrales en interactions les unes avec les autres durant des processus cognitifs et comportementaux. Il s'agit du deuxième principe d'organisation fonctionnelle cérébrale : **le principe d'intégration fonctionnelle**. Ce principe désigne fait référence à un fonctionnement global du cerveau, organisé en réseaux fonctionnels, consistant en un ensemble de régions distribuées sur le cerveau, reliées par de grandes connexions dynamiques et réciproques [Varela 2001, Bressler 2006], et qui interagissent pour la réalisation d'une tâche : l'intégration fonctionnelle correspond aux interactions entre les différents noeuds de ces réseaux. La Fig. 2.15 illustre ce principe d'intégration fonctionnelle.

Les études liées au principe de ségrégation fonctionnelle et celles liées au principe d'intégration fonctionnelles sont connectées. Dans la mesure où ces deux principes sont complémentaires, les deux champs de recherche associés permettent en effet d'expliquer deux aspects de fonctionnement du cerveau, de façon complémentaire. Comme l'indique Friston dans la deuxième édition du livre *Human Brain Function* (chapitre introductif de la deuxième partie du livre) [Friston 2003] : « *la structure corticale supportant [...] une fonction peut être*

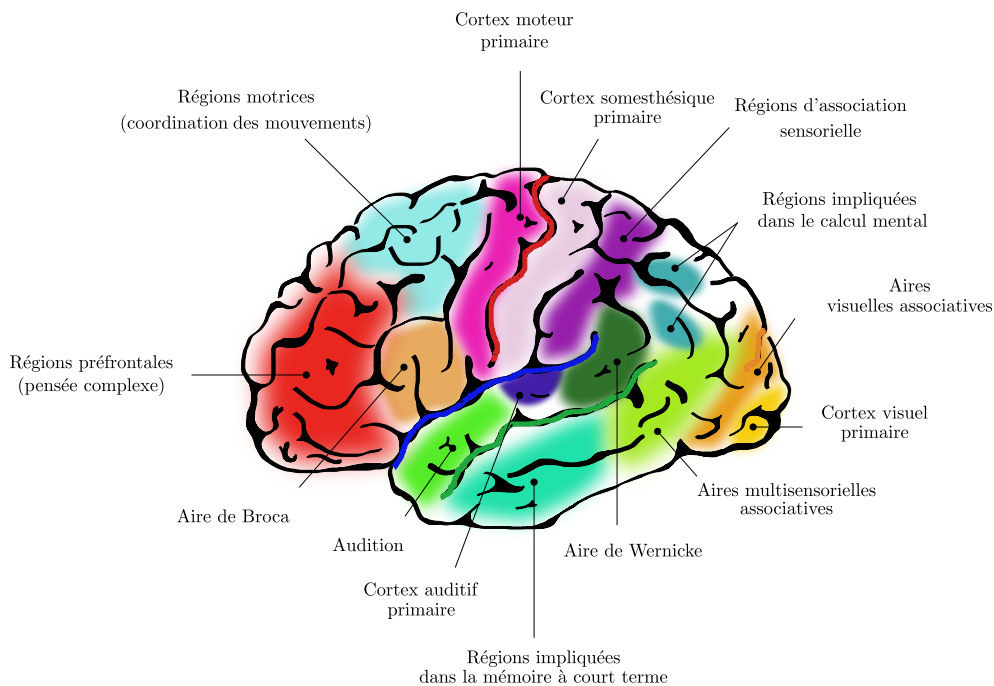


FIGURE 2.14 – L'organisation fonctionnelle du cerveau mise en relation avec l'anatomie sous-jacente.

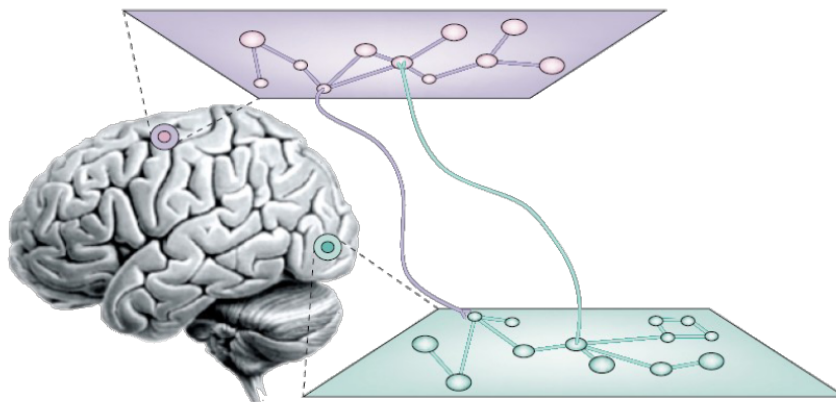


FIGURE 2.15 – Illustration du principe d'intégration fonctionnelle. L'intégration fonctionnelle correspond aux interaction entre les différents noeuds des réseaux fonctionnels existants. Cette figure est adaptée de [Varela 2001].

considérée comme un ensemble d'aires corticales spécialisées dont l'union est médiée par l'intégration fonctionnelle. Spécialisation fonctionnelle et intégration fonctionnelle ne sont donc pas exclusives, mais bien complémentaires.»

Comme nous le verrons en section 3.4 du chapitre 3, les principes de spécialisation fonctionnelle et d'intégration fonctionnelle sont sous-jacents à deux des principales problématiques d'actualité en IRMf et en neurosciences de manière générale : l'étude des aires cérébrales activées et l'étude de la connectivité fonctionnelle.

2.4 Le système vasculaire cérébral

Dans cette section, nous précisons quel est le support anatomique des changements vasculaires qui s'opèrent en réponse à une activité neuronale. Ces changements étant à l'origine des signaux mesurés en IRM fonctionnelle, il est en effet important de connaître l'architecture vasculaire cérébrale, support de l'activité neuronale.

2.4.1 L'irrigation du cerveau

L'apport de sang au cerveau est assuré par deux systèmes artériels principaux : les artères carotides internes droite et gauche et les artères basales et vertébrales. Les artères carotides internes pénètrent dans le crâne au niveau d'une ouverture située sur la base, appelée *foramen lacerum*, et fournissent du sang au cerveau. Les artères vertébrales pénètrent dans le cerveau par le foramen magnum et donnent naissance aux branches artérielles descendantes, qui fournissent du sang au tronc cérébral, au bulbe rachidien et à la moëlle épinière. Au niveau du pons, les artères vertébrales fusionnent en une artère basale unique, qui donne naissance aux branches artérielles qui perfusent le pons et le cervelet. L'artère basale et les artères carotides internes s'inter-connectent au niveau du plancher de la voûte crânienne, formant le cercle de Willis qui entoure le tronc cérébral. De là partent les artères cérébrales antérieure, médiane et postérieure, qui fournissent chacune du sang à des régions cérébrales distinctes :

- l'artère cérébrale antérieure irrigue principalement la surface médiale du cerveau et la partie antérieure des noyaux gris centraux ;
- l'artère cérébrale médiane irrigue le cortex supérieur et latéral ainsi que le reste des noyaux gris centraux ;
- enfin, l'artère cérébrale postérieure irrigue le cortex temporal postérieur et le cortex occipital.

Ainsi, en cas d'accident vasculaire cérébral, les conséquences en termes de fonctionnalités cognitives dépendent de l'artère touchée. La Fig. 2.16 permet de localiser les principales artères irriguant le cerveau.

2.4.2 Le drainage veineux du cerveau

Un ensemble de canaux veineux, appelé sinus, parcourent le cerveau au niveau d'une des méninges, la dure-mère. On distingue parmi les sinus :

- le sinus supérieur sagittal, parcourant la ligne de séparation supérieure des hémisphères cérébraux au niveau de la surface ;
- le sinus inférieur sagittal, qui suit une ligne similaire mais plus profondément ;
- le sinus droit, parcourant le dessus du cervelet et dont le sang se jette dans le sinus inférieur sagittal ;
- et enfin le sinus transverse, formé par la jonction du sinus droit et du sinus supérieur sagittal, à l'arrière du cerveau.

Le sinus transverse parcourt les parties droites et gauches de la base du cerveau et achemine le sang vers les veines jugulaires gauche et droite, qui sortent du crâne à travers le foramen jugular.

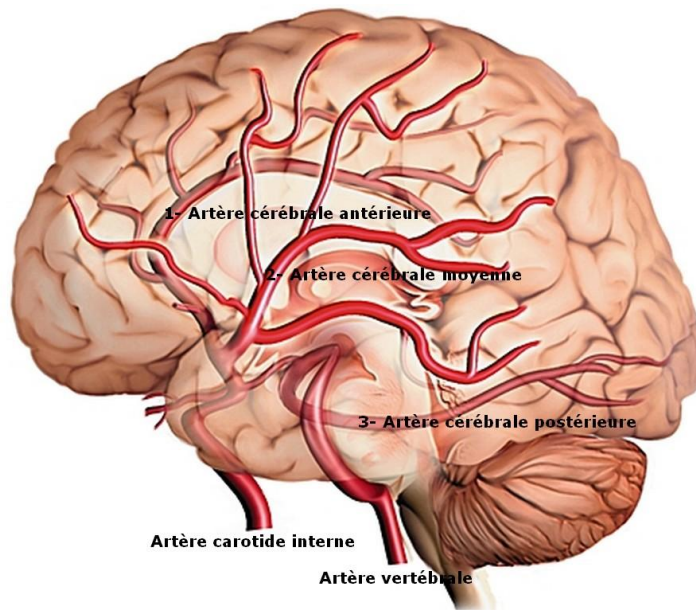


FIGURE 2.16 – Les principales artères irriguant le cerveau. Cette figure provient du Site Web <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/>.

2.4.3 La micro-circulation du sang dans le cerveau

L'apport de sang au cortex est assuré par les artères traversant la pie-mère au niveau de la surface corticale. On peut distinguer les artères conductrices et distributrices. Les artères conductrices parcourent de grandes distances le long de la pie-mère, au niveau des sillons ou en traversant directement la surface des gyri. Elles présentent un diamètre de l'ordre de $700\ \mu\text{m}$ (par comparaison, tandis que les artères basales et la carotide interne ont un diamètre de 4 à 5 mm). Les artères distributrices, de plus petite taille (150 à $200\ \mu\text{m}$ de diamètre), partent des artères conductrices et forment sur la surface corticale des ramifications encore plus petites : il s'agit d'artérioles pré-corticales, de 50 à $70\ \mu\text{m}$ de diamètre. D'après Nonaka et al. [Nonaka 2002], une artère distributrice irrigue une région de $3,5 \times 2\ \text{mm}^2$ sur la surface corticale, tandis que chaque artériole pré-corticale irrigue une surface de $1 \times 1\ \text{mm}^2$. Les artérioles pré-corticales forment également des ramifications en artérioles plus petites encore (diamètre de 30 à $40\ \mu\text{m}$), qui pénètrent la surface corticale : les artérioles intra-corticales. Il a été observé que les zones corticales présentant le plus grand nombre de corps cellulaires neuronaux sont également les plus vascularisées. La vascularisation dans la matière blanche est ainsi beaucoup moins dense que dans la matière grise. Le lecteur intéressé pourra se référer aux travaux de Duvernoy et al. [Duvernoy 1981] pour plus de détails, par exemple concernant la classification des artérioles intra-corticales selon leur diamètre, leur forme et les couches corticales qu'elles irriguent.

À travers ce chapitre, nous avons situé le cadre anatomique et cellulaire au sein duquel se produit l'activité cérébrale, centre d'intérêt de la neuro-imagerie. Dans le chapitre suivant, nous présentons la modalité d'imagerie cérébrale utilisée dans nos travaux de thèse : l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), qui fournit de manière indirecte des informations sur l'activité cérébrale.

L'IRMf : une méthode d'imagerie reflétant indirectement l'activité neuronale

Les méthodes d'imagerie cérébrale développées au XX^e siècle ont permis des évolutions majeures concernant l'étude des fonctions cognitives. Lors qu'au XIX^e siècle, l'étude du cerveau humain était essentiellement pratiquée de façon *post-mortem*, les méthodes disponibles aujourd'hui permettent d'étudier l'activité cérébrale *in vivo*.

Historiquement, l'étude du cerveau *in vivo* telle que pratiquée aujourd'hui a été rendue possible par le développement de la neuro-imagerie avec les premiers dispositifs d'électro-encéphalographie dans les années 1950. Puis dans les années 1990, les techniques d'imagerie se sont diversifiées par la nature des phénomènes physiologiques imagés et ont considérablement gagné en précision temporelle et spatiale. Les outils les plus importants en neuro-imagerie sont l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) et l'IRM fonctionnelle (IRMf), la Tomographie à Émission de Positons (TEP), la Magnéto- et l'Electro-Encéphalographie (MEG, EEG) ainsi que l'imagerie optique *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS).

Dans ce chapitre, nous nous focalisons sur l'une des méthodes de neuro-imagerie les plus utilisées ces vingt dernières années, l'IRM. Après un bref positionnement de l'IRM par rapport à la TEP, la MEG, l'EEG et l'imagerie optique, nous présentons dans ce chapitre les principes physiques permettant l'acquisition des données cérébrales et plus particulièrement le phénomène de résonance magnétique nucléaire. L'IRM fonctionnelle est ensuite détaillée à travers la description de sa principale modalité : le signal BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*), qui est une mesure indirecte, hémodynamique, de l'activité neuronale. Nous présentons en particulier l'origine de ce signal dans le contexte d'activité cérébrale évoquée, qui passe par le phénomène du *couplage neuro-vasculaire*. Ensuite, nous synthétisons les principales interrogations soulevées par la relation entre signal BOLD et activité neuronale. Dans la mesure où les conclusions tirées quant à l'activité neuronale s'appuient sur l'acquisition d'un tel signal, il est en effet important de comprendre et de garder à l'esprit les possibilités offertes par ce signal et ses limites intrinsèques. Enfin, nous concluons ce chapitre par une présentation des principales problématiques qui guident les travaux de recherche actuels en IRMf.

3.1 Panorama des principales méthodes d'imagerie cérébrale fonctionnelle

Les méthodes d'imagerie mises au point visent à mesurer, de manière directe ou indirecte, l'activité de populations de neurones, soit après la présentation de stimuli, soit au repos. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2 présentant le fonctionnement cérébral, les neurones en activité génèrent des courants électriques (potentiels d'action propagés le long des axones

et potentiels post-synaptiques excitateurs ou inhibiteurs), eux-mêmes à l'origine de variations de champs électro-magnétiques.

Un premier type de méthode d'imagerie cérébrale s'appuie sur ces variations des courants électriques post-synaptiques et des champs magnétiques. Il s'agit des méthodes d'imagerie dites directes, puisqu'elles reflètent directement l'activité neuronale via la mesure de l'activité électrique à la surface du crâne dans le cas de l'électro-encéphalographie (EEG) ou via la mesure des champs magnétiques induits dans le cas de la magnétoencéphalographie (MEG).

Une deuxième catégorie de méthodes d'imagerie cérébrale est constituée des méthodes dites indirectes du fait de la mesure indirecte de l'activité neuronale via les variations du débit sanguin local et de la concentration en oxygène du sang, induites par l'activité neuronale. Parmi ces méthodes, on peut citer la Tomographie par Emission de Positons (TEP), utilisée en milieu clinique pour déceler par exemple la présence de cancers, qui modifient la physiologie normale.

La TEP consiste à injecter dans le sang du patient des molécules marquées par un atome radioactif¹, qui se fixent sur l'organe à imager et dont l'atome radioactif émet un positon. Celui-ci se combine avec son antiparticule présente dans le corps, l'électron : l'annihilation des deux produit deux photons γ , émis dans des directions opposées. Ces photons, très énergétiques, traversent ensuite les tissus et sont détectés par une caméra à positons, ce qui permet de localiser le point d'émission. Enfin, la méthode indirecte la plus récente est l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), qui utilise l'hémoglobine comme marqueur endogène de l'activité cérébrale.

Les performances techniques de l'IRMf par rapport aux autres méthodes d'imagerie

Le schéma présenté en Fig. 3.1 permet de positionner l'IRMf par rapport à la MEG/EEG d'une part, et par rapport à la TEP d'autre part. L'IRM permet d'atteindre la meilleure résolution spatiale : celle-ci est de l'ordre du millimètre pour les images anatomiques (taille du voxel de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ à 3T), et de l'ordre de quelques millimètres pour les images fonctionnelles (taille du voxel aux alentours de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ à 3T). Par comparaison, la résolution en TEP est de l'ordre de 5 mm chez l'homme, et se situe plutôt autour du centimètre pour la MEG et l'EEG. Il faut cependant noter que la TEP permet d'accéder à une information quantitative quant à la biochimie au sein des organes sur lesquels se fixe le traceur injecté : la TEP permet notamment de détecter les cancers et d'en réaliser une imagerie fonctionnelle, la sensibilité² dépendant des machines et des tissus imagés. En revanche, la résolution temporelle atteinte grâce à l'IRMf, bien que supérieure à celle de la TEP, reste de l'ordre de la seconde alors que la MEG et l'EEG peuvent descendre jusqu'à une résolution temporelle au alentours de la milliseconde. Cette limitation technique de l'IRMf constitue une première limitation intrinsèque à la méthode d'imagerie.

En terme d'invasivité, l'IRMf est également bien placée puisqu'elle ne nécessite aucune injection de radio-traceur comme c'est le cas de la TEP. En revanche, elle peut impliquer un certain inconfort pour le volontaire puisque le tunnel de l'imageur est étroit et implique

1. On utilise par exemple un sucre semblable au glucose, la $^{18}\text{F}-\text{FDG}$: fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18, pour une image du cerveau. Comme nous le verrons en section 2.2, le glucose est en effet l'une des sources d'énergie principales des cellules nerveuses, et va donc se fixer sur les tissus cérébraux.

2. La sensibilité correspond au rapport entre le nombre d'événements vrais enregistrés par unité de temps et la concentration radioactive effectivement présente dans le champ de vue.

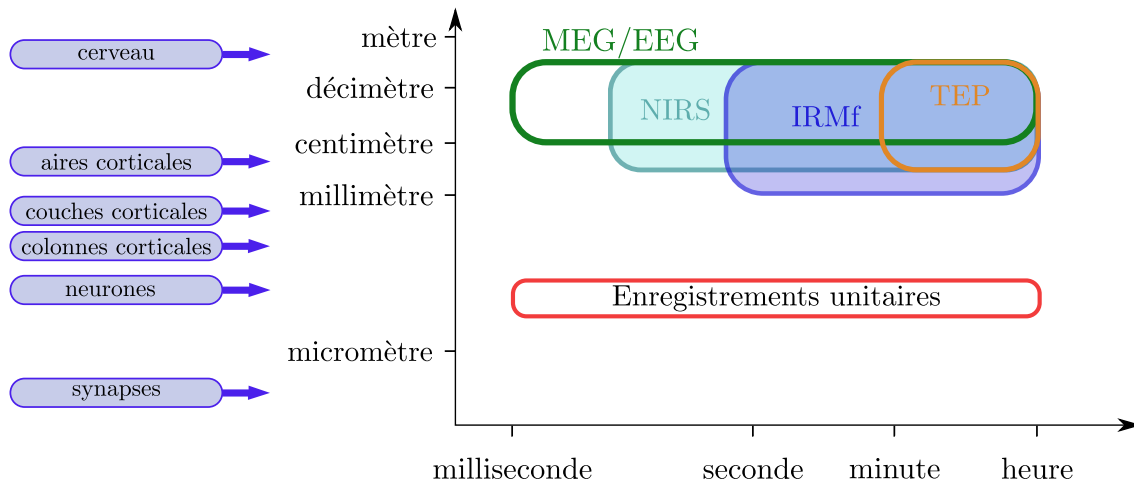


FIGURE 3.1 – **Positionnement de l'IRMf par rapport aux méthodes les plus courantes d'imagerie cérébrale fonctionnelle.** Le terme d'«enregistrements unitaires» désigne l'enregistrement extra-cellulaire des potentiels d'action qui parcourent l'axone d'une unique cellule, via la technique du «patch-clamp» : il s'agit d'une technique électrophysiologique qui permet d'enregistrer les courants ioniques transitant à travers la membrane d'une cellule vivante isolée, et ce en mettant en continuité électrique une micro-pipette en verre, remplie d'une solution ionique, avec la membrane cellulaire. Il faut noter que la notion de sensibilité de la TEP (imagerie quantitative) n'est pas apparente dans ce schéma.

également une position immobile de la tête. Concernant la MEG, la tête du volontaire doit aussi rester immobile, mais le système est ouvert : il s'agit d'un casque surmonté d'un grand magnétomètre. Enfin, l'EEG ne nécessite qu'un casque sur lequel sont montées des électrodes et offre une grande liberté de mouvements.

3.1.1 Les principes électro-magnétiques et quantiques à l'origine de l'IRM

3.1.1.1 L'aimantation des tissus

L'acquisition des images en IRM repose sur les propriétés magnétiques des protons contenus dans les noyaux atomiques. L'aimantation des noyaux contenus dans les tissus organiques subit en effet des modifications sous l'action conjointe d'un champ magnétique statique fixe et d'un champ électromagnétique tournant : il s'agit du phénomène de résonance magnétique nucléaire.

Le vecteur d'aimantation macroscopique

Le proton possède un moment cinétique intrinsèque, appelé spin, induit par la rotation sur elle-même de la particule. Le fait qu'il possède également une charge positive (charge élémentaire : $1e = +1,602176 \times 10^{-19} \text{ C}$) induit autour de lui un champ magnétique élémentaire microscopique, appelé moment magnétique et représenté par un vecteur d'aimantation $\vec{\mu}$, aligné sur son axe de rotation.

Habituellement, les protons contenus dans les tissus organiques sont orientés de façon aléatoire, la somme des vecteurs d'aimantation élémentaire microscopique s'annulant. En revanche,

en présence d'un champ magnétique externe statique \vec{B}_0 , les protons s'orientent dans la direction du champ. Plus précisément, au niveau atomique, un proton n'est pas tout à fait aligné sur le champ externe et adopte un mouvement de précession dont deux angles sont possibles : un angle où le vecteur $\vec{\mu}$ est dans le sens de \vec{B}_0 (alignement parallèle) et un angle où $\vec{\mu}$ est dans le sens opposé à \vec{B}_0 (alignement anti-parallèle). A l'échelle macroscopique, il y a au sein des tissus légèrement plus de protons alignés parallèlement à \vec{B}_0 que de protons alignés anti-parallèlement, cette différence étant à l'origine de l'apparition du vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} . Le nombre de protons parallèles en excès est proportionnel à B_0 .

A l'équilibre, le vecteur \vec{M} tourne autour de \vec{B}_0 à la fréquence angulaire de Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$, γ correspondant à une grandeur caractéristique du noyau, appelée rapport gyromagnétique. Les composantes transversales élémentaires dans le plan xOy perpendiculaire à \vec{B}_0 étant dispersées, la composante de \vec{M} dans le plan transverse est nulle et on considère que le champ macroscopique est aligné sur le champ externe \vec{B}_0 . On dit que l'aimantation \vec{M} est longitudinale : $\vec{M} = M_0 \vec{u}_z$ (\vec{B}_0 étant aligné selon Oz). En raison de sa faible amplitude M_0 comparée à celle de B_0 , le champ macroscopique des tissus n'est pas mesurable directement : il faut le faire basculer dans le plan transverse xOy pour pouvoir le mesurer.

3.1.1.2 Le phénomène de résonance magnétique nucléaire

Lorsqu'on introduit un champ électromagnétique tournant \vec{B}_1 , appliqué dans le plan transverse xOy , le champ macroscopique \vec{M} est perturbé si la fréquence de rotation de \vec{B}_1 est égale à la fréquence de Larmor ω_0 . Dans ce cas, \vec{M} se met également à tourner autour de \vec{B}_1 , à une fréquence angulaire de $\omega_1 = \gamma B_1$. Les deux mouvements du champ macroscopique des tissus sont alors :

- un mouvement de rotation autour de $\vec{B}_0 = B_0 \vec{u}_z$, à la fréquence $\omega_0 = \gamma B_0$,
- un mouvement de rotation autour du champ \vec{B}_1 situé dans le plan xOy , à la fréquence $\omega_1 = \gamma B_1$

Le champ \vec{B}_1 provoque donc l'apparition d'une composante du champ \vec{M} dans le plan transverse à \vec{B}_0 . En pratique, le champ \vec{B}_1 est appliqué pendant un laps de temps très court, de l'ordre de quelques millisecondes : on parle d'impulsion radio-fréquence (RF).

Le retour à l'équilibre : la relaxation

Après application d'une impulsion RF, l'aimantation \vec{M} retourne rapidement à un état d'équilibre avec diminution de la composante transverse \vec{M}_{xy} et retour de la composante longitudinale M_0 à sa valeur initiale avec $\vec{M} = M_0 \vec{u}_z$. Il s'agit du phénomène de relaxation qui présente donc deux composantes longitudinale $\vec{M}_z(t)$ et transversale $\vec{M}_{xy}(t)$ dont les cinétiques sont exponentielles :

$$\vec{M}_z(t) = \vec{M}_0 \left(1 - \exp^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (3.1)$$

$$\vec{M}_{xy}(t) = \vec{M}_0 \exp^{-\frac{t}{T_2}} \quad (3.2)$$

En réalité, la situation est simplifiée car l'aimantation transversale a également un mouvement de précession autour de l'axe Oz : le mouvement global de l'extrémité de $\vec{M}(t)$ est en forme de « spirale sur une surface en pavillon de trompette »³ (cf. Fig. 3.2). La Fig. 3.3 permet de visualiser le phénomène de relaxation longitudinale \vec{M}_z et de relaxation transversale \vec{M}_{xy} .

3. Cette expression est tirée du livre sur l'IRM de B. KESTLER [Kestler 2006].

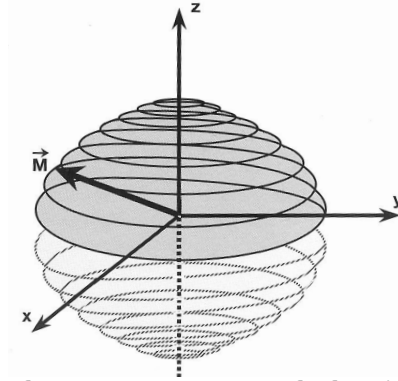


FIGURE 3.2 – Illustration du mouvement réel décrit par le vecteur d'aimantation lors du retour à l'équilibre. Cette figure est tirée du livre sur l'IRM de B. KESTLER [Kestler 2006].

La mesure des constantes de temps T_1 et T_2 , par une « antenne de réception », est au centre de l'acquisition des images en IRM. Ces constantes dépendent en effet des propriétés des tissus cérébraux, en particulier du type de molécules et de leur environnement. Cette caractéristique permet de distinguer les différents tissus entre eux et de reconstruire des images contrastées. On dit alors que les tissus présentent des différences de *susceptibilité* magnétique.

La relaxation longitudinale en T_1

Comme on le voit en Fig. 3.3, l'aimantation longitudinale \vec{M}_z réapparaît progressivement jusqu'à valoir $M_0 \vec{u}_z$ en suivant une loi exponentielle croissante mais plafonnée, de constante de temps T_1 . La valeur du T_1 est de l'ordre de 500ms à 1s et dépend des tissus biologiques considérés. En effet, les molécules imagées sont en permanence soumises à des mouvements caractérisés par la fréquence des collisions moléculaire ν_c . L'énergie d'une onde RF est plus rapidement absorbée par les milieux biologiques lorsque ν_c est proche de la fréquence de résonance ν_0 : dans ce cas le T_1 est court. C'est le cas dans les tissus gras dont les mouvements moléculaires sont lents. A l'inverse, dans l'eau libre, les mouvements des molécules sont très rapides ($\nu_c \gg \nu_0$) et le T_1 élevé. La présence d'eau dans les tissus, par exemple lors de l'apparition d'une tumeur, provoquera donc un allongement du T_1 .

La relaxation transversale en T_2

Comme on le voit en Fig. 3.3, l'aimantation transversale \vec{M}_{xy} disparaît peu à peu après l'excitation en suivant une loi exponentielle décroissante de constante de temps T_2 . La valeur du T_2 est de l'ordre de 50ms à 100ms et varie selon l'état solide ou liquide de la matière et selon l'environnement moléculaire dans lequel évoluent les protons. Les molécules environnantes sont en effet à l'origine de champs magnétiques locaux qui se superposent localement au champ principal \vec{B}_0 , provoquant des inhomogénéités de champ d'origine moléculaire. La vitesse angulaire des protons est alors modifiée par rapport à la valeur ω_0 . Dans les solides et les grosses molécules, les champs locaux favorisent la relaxation : le T_2 est ainsi raccourci. Dans les liquides, l'agitation moléculaire réduit grandement ces champs locaux et le T_2 est plus long.

L'effet des inhomogénéités propres au champ \vec{B}_0

En présence d'inhomogénéités du champ principal \vec{B}_0 , le déphasage des protons est encore

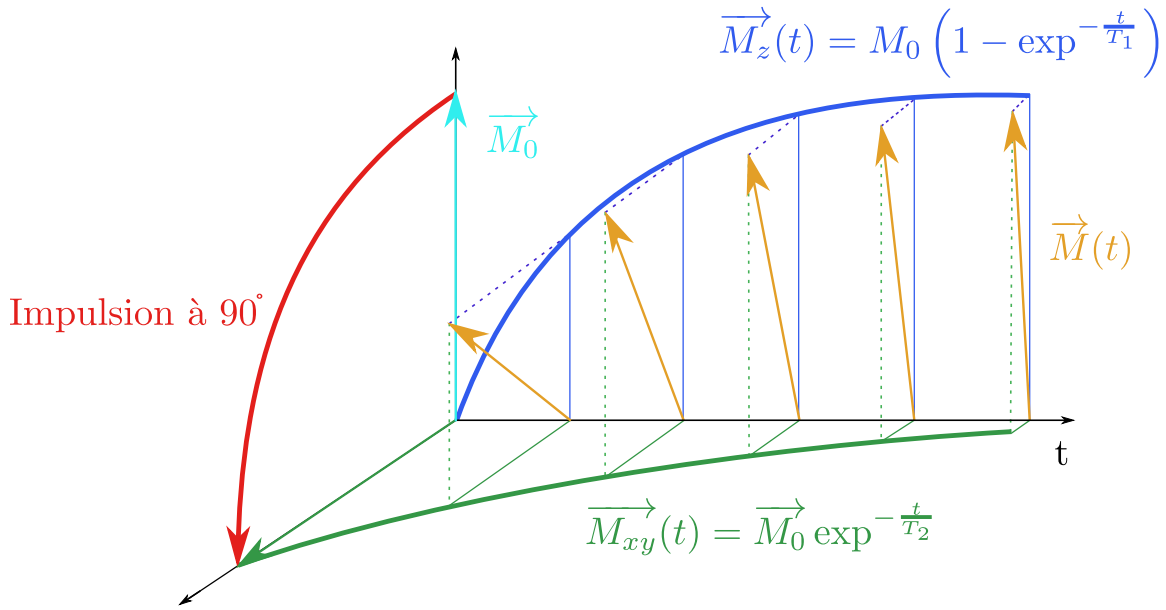


FIGURE 3.3 – Représentation schématisée des phénomènes de relaxation longitudinale et transversale qui se produisent après application d'une impulsion Radio Fréquence.

accru par rapport au cas où seules des inhomogénéités de champ d'origine moléculaire sont présentes. Le signal mesuré est alors plus faible et le phénomène de relaxation plus rapide que les relaxations T_1 et T_2 : la constante de temps correspondante est notée T_2^* .

3.1.2 L'acquisition des images en IRM

3.1.2.1 Détection et codage spatial du signal

Sélection de coupe

Pour localiser le signal mesuré, on sélectionne progressivement les différentes coupes de l'objet par excitation sélective. On applique, en même temps que l'impulsion RF excitatrice, un gradient de champ magnétique constant selon une direction de l'espace : on l'appelle gradient de sélection de coupe. Ainsi, si le gradient de champ est appliqué selon l'axe Oz, les spins auront une fréquence de résonance ω_0 différente en fonction de leur position selon Oz : une coupe de position déterminée suivant Oz pourra être sélectionnée. L'excitation ne se produit que pour certains spins dont la fréquence de résonance est comprise dans la bande passante (largeur spectrale) de l'impulsion RF : l'orientation de la coupe imagée est déterminée par l'orientation du gradient (par exemple selon Oz) et son épaisseur Δ_z par l'amplitude G_z du gradient et la largeur de la bande passante $\Delta\nu$ de l'onde RF :

$$\Delta_z = \frac{2\pi\Delta\nu}{\gamma G_z}. \quad (3.3)$$

Encodage de fréquence et de phase

En pratique, le signal acquis dans une coupe donnée est la superposition des différents signaux issus des différents types de tissus (différents types de spins). Pour localiser les différents spins dans une coupe donnée, on applique deux autres types de gradients : un gradient d'encodage

de fréquence et un gradient d'encodage de phase, permettant de séparer les différents spins selon leur fréquence de résonance et leur phase.

Le gradient d'encodage de phase est un gradient de champ magnétique linéaire, appliqué pendant la relaxation, selon une direction perpendiculaire à la direction de sélection de coupe. Il permet de sélectionner les différentes lignes à l'intérieur du plan de coupe en induisant des changements de la position initiale de rotation dans le plan transverse du spin, c'est-à-dire un décalage des phases entre les spins, d'une ligne à l'autre. Ce décalage persiste après l'arrêt de l'application du gradient, avec pour conséquence une précession de tous les protons à la même fréquence mais avec des phases modifiées.

Le gradient d'encodage de fréquence est appliqué selon une direction perpendiculaire aux directions de sélection de coupe et d'encodage de phase. Il permet de sélectionner les différentes colonnes à l'intérieur du plan de coupe, pour une ligne donnée : d'une colonne à l'autre, la fréquence de précession des spins varie en fonction du gradient de codage de fréquence. Ce gradient est dit «gradient de lecture» car il faut l'appliquer durant l'acquisition du signal, sans quoi tous les protons précèdent à nouveau à leur fréquence de résonance ω_0 .

Acquisition dans le plan de Fourier

Le signal provenant d'une coupe donnée est en fait échantillonné dans le plan de Fourier, qui est l'espace des fréquences, ou «espace- k » (*k-space*) : pour séparer les spins, une transformation de Fourier est appliquée dans les deux directions de fréquence et de phase (méthode par double transformée de Fourier). Le signal IRM provenant d'une coupe située en $z = z_0$ s'écrit ainsi directement comme la transformée de Fourier de la densité protonique ρ :

$$F(k_x, k_y) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(x, y, z_0) \exp^{-i2\pi(k_x x + k_y y)} dx dy, \quad (3.4)$$

avec $k_\phi(t) = \int_0^t \frac{\gamma}{2\pi} G_\phi(t') dt'$ pour $\phi \in \{x, y\}$, G_ϕ étant le gradient appliqué selon la direction ϕ (gradient d'encodage de fréquence ou de phase). (x, y, z) sont les variables de position dans l'espace image et (k_x, k_y, k_z) les variables de fréquence spatiale dans l'espace- k . Une fois le signal acquis dans l'espace de Fourier, une transformation de Fourier inverse permet de reconstruire l'image.

Dans la suite de ce manuscrit, nous présenterons des résultats issus de données acquises en imagerie parallèle. Il est donc important de préciser en quoi consiste ce type d'acquisition.

3.1.2.2 Les caractéristiques d'acquisition des images

Nous avons vu dans les paragraphes précédents la façon dont le signal est mesuré suite à l'application d'une impulsion RF, et localisé grâce aux gradients de lecture et d'encodage de phase et de fréquence. En pratique, l'acquisition du signal est effectuée via une suite ordonnée d'impulsions RF et d'applications de gradient dont les caractéristiques (durées, intensités...) sont calculées en fonction du type d'image que l'on veut obtenir. La description temporelle de la manipulation de l'aimantation est appelée « séquence ». Nous précisons ci-dessous les paramètres d'acquisition qui sont d'intérêt et présentons très brièvement les principales séquences d'acquisition en IRM. Le lecteur intéressé pourra se référer au livre de B. Kestler [Kestler 2006] pour plus de détails sur les séquences d'acquisition. Enfin, nous présentons les principaux critères permettant d'évaluer la qualité d'une image en IRMf.

Les paramètres d'acquisition du signal

Lors de l'acquisition des images en IRM, il faut notamment choisir :

- la résolution spatiale souhaitée, qui correspond à la distance qui doit séparer deux points pour qu'ils soient distincts : elle permet de déterminer la dimension du plus petit volume observable, et dépend directement en IRM du volume du voxel dans lequel est acquis le signal. La résolution spatiale est déterminée en fonction du champ de vue (*Field of View* (FOV)), qui correspond aux dimensions réelles du plan de coupe, de la taille de la matrice image définissant le nombre de lignes N_x et de colonnes N_y dans le plan de coupe, et de l'épaisseur de coupe (cf. Eq. (3.3)). Par exemple, pour un FOV de 25 cm et une matrice image de 256×256 pixels, le plus petit volume observable est de $1 \times 1 \times \text{mm}^2$ dans le plan : de façon abusive, on désigne par le terme «résolution spatiale» la taille du voxel $1 \times 1 \times \text{mm}^2$ dans le plan⁴. Par ailleurs, le choix de l'épaisseur de coupe Δ_z conditionne le nombre de coupes à acquérir pour former un volume cérébral. Dans la direction d'encodage de phase ou de fréquence, la taille du pixel (Δ_x ou Δ_y) correspond à :

$$\Delta_x = \frac{FOV_x}{N_x}, \Delta_y = \frac{FOV_y}{N_y} \quad (3.5)$$

- le Temps de Répétition (TR) correspondant à l'intervalle séparant deux impulsions RF à 90° (durée d'un cycle élémentaire en séquence écho de spin), il s'agit du temps de repousse de l'aimantation longitudinale ;
- le Temps d'Écho (TE) correspondant à l'intervalle entre l'application d'une impulsion RF et le moment où le signal peut être mesuré car les spins sont à nouveaux en phase : le TE détermine ainsi le moment où le signal est mesuré ;
- les types de gradient appliqués.

Les principales séquences d'acquisition

En fonction du type d'écho enregistré (façon dont le signal réapparaît après excitation des spins), on distingue principalement :

- les séquences d'«écho de spin» [Hahn 1950], consistant en un cycle élémentaire (application d'une impulsion à 90° à $t=0$ sec, application d'une impulsion à 180° à $t=TE/2$ sec et réapparition du signal sous forme dite d'«écho de spin» à $t=TE$ sec), répété à chaque intervalle de temps TR. A chaque TR, une ligne de l'espace- k est acquise, grâce à un codage de phase différent. L'impulsion à 180° permet de corriger les déphasages constants liés aux inhomogénéités propres constantes du champ principal \vec{B}_0 : on obtient ainsi un écho pondéré en T_2 et non en T_2^* ;
- les séquences d'«écho de gradient», qui se distinguent notamment des séquences d'écho de spin par un angle de bascule en général inférieur à 90° , permettant un retour à l'équilibre plus rapide, et l'absence d'impulsion à 180° . En pratique, un gradient négatif (provoquant le déphasage des spins) est tout d'abord appliqué pendant un temps très court dans la direction de codage de fréquence, immédiatement suivi d'un gradient positif qui induit un rephasage des spins, avec réapparition du signal sous forme dite d'«écho de gradient».

4. Dans la suite de ce manuscrit, nous désignerons par le terme résolution spatiale la taille du voxel dans lequel est acquis le signal.

Aujourd'hui, l'une des séquences les plus fréquemment utilisées en IRMf est la séquence d'Imagerie Écho Planaire (*Echo Planar Imaging* : EPI) [Mansfield 1977]. Il s'agit de la méthode d'acquisition la plus rapide : une coupe est acquise sur une durée de l'ordre de 100 msec, suite à une seule impulsion RF, contrairement aux séquences classiques nécessitant une excitation par ligne du plan de Fourier acquise. Dans le cas de la séquence EG-EPI (Echo de Gradient EPI), particulièrement utilisée en imagerie fonctionnelle, le signal est acquis après application d'une série de gradients très puissants, qui réalisent un train d'échos de gradient successifs.

La pondération en T_1 , T_2 ou ρ

En fonction du choix du TR et du TE, la séquence d'acquisition peut être «pondérée en T_1 (resp. en T_2)» : les tissus se distinguent alors essentiellement les uns des autres par leur différence de valeur de T_1 (resp. T_2) : on parle de «contraste en T_1 » (resp.) «contraste en T_2 ». On peut aussi «pondérer en densité de protons ρ » la séquence : le contraste correspond alors aux différences de concentration de protons par unité de volume entre les tissus.

Dans le cas de la séquence d'écho de spin, les différents contrastes peuvent être obtenus de la manière suivante

- le contraste en T_1 : TR court, TE court. L'usage d'un TE court permet en effet de dépondérer les images en T_2 : le contraste de l'image est alors indépendant de la différence du temps de relaxation T_2 entre les tissus ;
- le contraste en T_2 : TR long, TE long. L'usage d'un TR long permet en effet de dépondérer en T_1 les images : le contraste de l'image est alors indépendant de la différence du temps de relaxation T_1 entre les tissus ;
- le contraste en ρ : TR long, TE court. La séquence est dite «dépondérée» en T_1 et T_2 et ne reflète que la concentration en molécules d'eau de chaque voxel.

Le contraste en T_1 est dit «anatomique» : la substance blanche apparaît en blanc (car le T_1 de la matière blanche est le plus court), la substance grise en gris (T_1 intermédiaire) et le liquide céphalo-rachidien en noir (T_1 élevé), tandis que les contrastes en T_2 et en ρ sont dit «inverses» : la substance blanche apparaît en gris foncé (T_2 court), la substance grise en gris clair (T_2 plus long) et le LCR en gris-noir (T_2 très court). La Fig. 3.4 permet de visualiser les différents types de contraste, au-dessus d'une courbe correspondant aux variations de l'aimantation transverse et de l'aimantation longitudinale sur deux cycles élémentaires de la séquence d'écho de spin. En général, on utilise les séquences pondérées en T_1 et en T_2 pour obtenir les images anatomiques, et les séquences pondérées en T_2^* pour les images fonctionnelles.

Les critères de qualité des images

Pour évaluer la qualité d'une image, on peut utiliser les critères suivants :

- la résolution spatiale ;
- le contraste, qui correspond à la variation de l'intensité de l'image entre deux structures ;
- le Rapport Signal Sur Bruit (RSB). Il dépend de la résolution, des caractéristiques des tissus imagés (T_1 , T_2), du champ B_0 et des paramètres d'acquisitions. Pour un contraste donné, le RSB s'écrit :

$$RSB \propto \sqrt{\frac{G_z}{\Delta\nu}} \sqrt{N_y} \sqrt{N_{ex}} \mathcal{V}_{vox}, \quad (3.6)$$

avec G_z l'amplitude du gradient de sélection de coupe appliqué, \mathcal{V}_{vox} la taille d'un voxel, $\Delta\nu$ la bande passante de l'impulsion RF. N_y correspond aux nombres de lignes

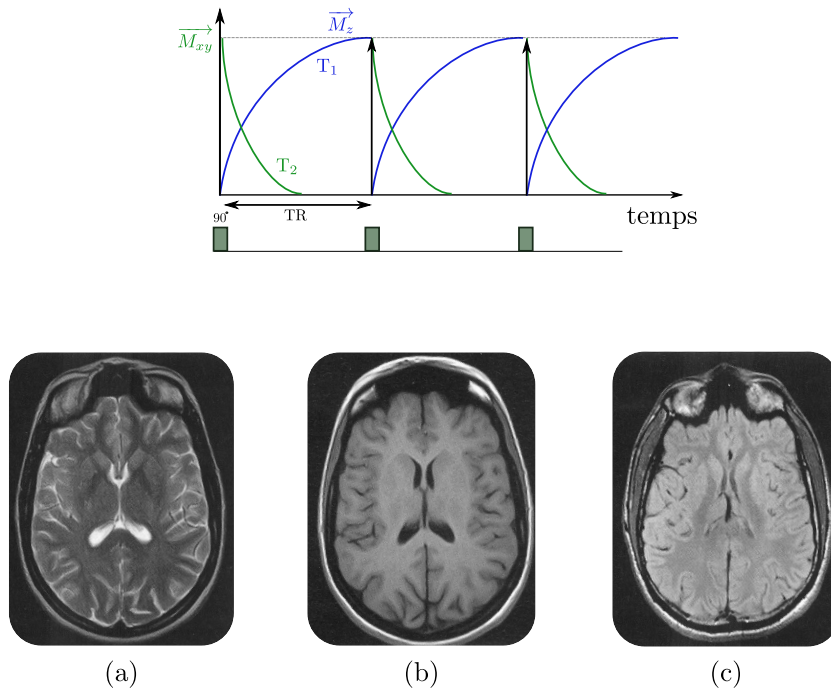


FIGURE 3.4 – La séquence écho de spin et les différents types d'images acquises en IRM. **En haut** : Présentation de deux cycles élémentaires d'une séquence à écho de spin. Au cours de chaque cycle élémentaire, l'aimantation longitudinale \vec{M}_z recroît avec une constante de temps T_1 après application de l'onde RF, tandis que l'aimantation transversale \vec{M}_{xy} décroît, avec une constante de temps T_2 . **En bas** : Les trois types de contrastes existant en IRMf. (a) : pondération en T_1 (contraste anatomique); (a) : pondération en T_2 ; (a) : pondération en ρ . Cette figure est adaptée du livre de B. KESTLER [Kestler 2006].

d'acquisition dans le plan de coupe, et N_{ex} est le nombre de répétitions de la même impulsion RF (dans le cas de la séquence EPI, $N_{ex} = 1$).

Dans ce manuscrit, le RSB sera calculé sur une image donnée comme le rapport entre la moyenne à travers les pixels du signal utile (signal stimulus induit) sur la variance du bruit.

Pour un contraste donné, la qualité des images acquises dépend d'un compromis entre le choix d'une taille de voxel la plus petite possible, la recherche du meilleur RSB et un temps d'acquisition raisonnable. En effet, l'augmentation de résolution se fait au détriment du RSB, comme on le voit en Eq. 3.6, et la durée d'acquisition augmente avec le RSB et la résolution.

Acquisition en imagerie parallèle

Pour réduire le temps d'acquisition des images, une technique consiste à acquérir les signaux en utilisant un réseau d'antennes en réception : on parle d'antennes à multiples canaux. Chaque canal acquiert une image différente et, connaissant les profils de sensibilité complémentaires des différents canaux, on peut recouvrer l'image globale avec une meilleure résolution, et des distorsions géométriques moins importantes. On peut acquérir l'image d'autant plus rapidement que l'on utilise un facteur d'accélération élevé : par exemple, pour un facteur d'accélération $R = 2$, l'acquisition consiste à échantillonner une ligne sur 2 du plan de Fourier, le long de la direction d'encodage de phase. L'image à champ de vue complet dans l'espace réel est ensuite reconstruite en combinant les données acquises sur chacun des canaux, dont on a pris la transformée de Fourier inverse, pondérées par les matrices de sensibilité des différents canaux. Pour

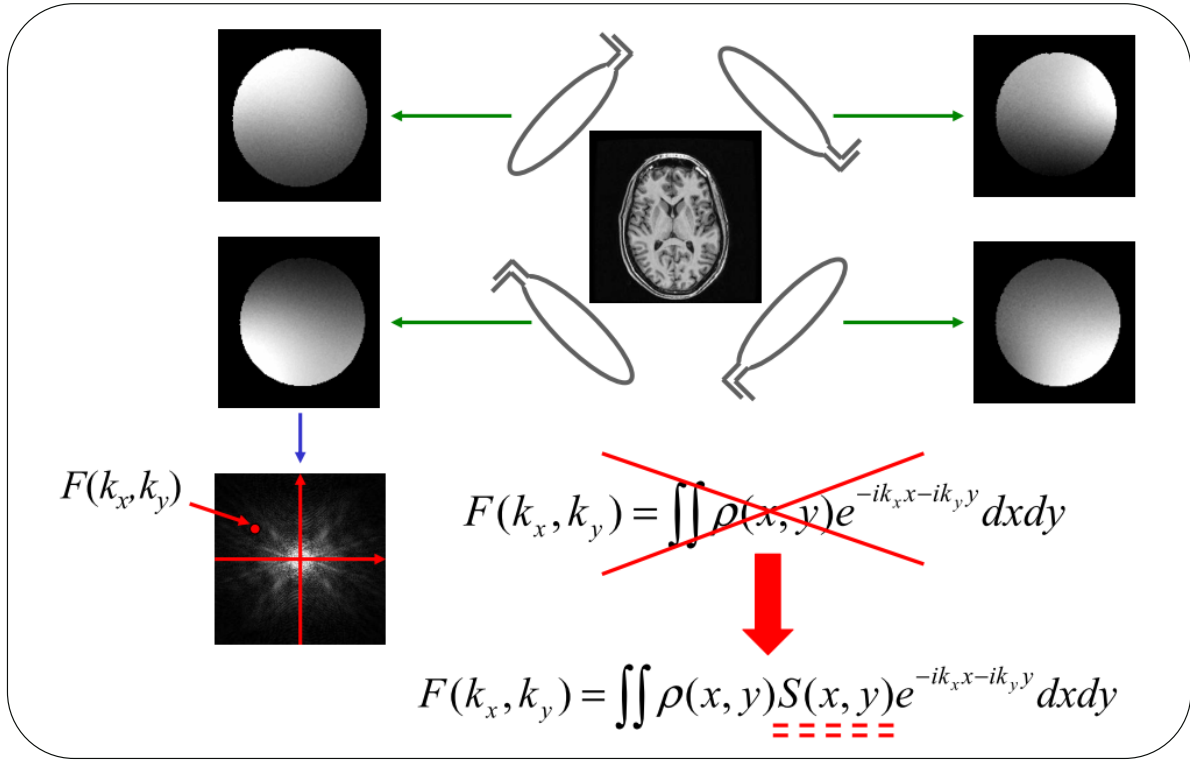


FIGURE 3.5 – **Illustration du principe de l'imagerie parallèle.** Sur la figure, 4 antennes acquièrent chacune une image et il faut connaître le profil de sensibilité des différentes antennes pour pouvoir reconstruire l'image à champ complet. Cette figure est tirée du cours de Fabrice POUPON intitulé *Techniques de reconstruction en imagerie parallèle*.

cela, un algorithme de reconstruction, comme par exemple l'algorithme SENSE (*Sensitivity Encoding*), est utilisé. Avec cette méthode, le rapport Signal Sur Bruit (RSB, détaillé dans la sous-section 3.1.2.2 ci-dessous) est cependant réduit par rapport au cas où l'acquisition de toutes les lignes du plan de Fourier est effectuée :

$$RSB_{SENSE} = \frac{RSB^{normal}}{g\sqrt{(R)}}, \quad (3.7)$$

avec g le facteur géométrique de l'antenne, dépendant de la corrélation spatiale entre les canaux et de leur nombre [Pruessmann 1999]. La Fig. 3.5 illustre le principe de l'imagerie parallèle.

Dans cette thèse, les données d'adultes utilisées ont été acquises soit avec une antenne volumique⁵ à 32 canaux de réception, soit avec une antenne volumique à 12 canaux de réception, et reconstruites avec l'algorithme mSENSE (variante de l'algorithme SENSE implémentée sur les scanners Siemens).

Dans cette première partie du chapitre, nous avons présenté la technique d'acquisition des images en IRM, en expliquant les principes physiques à l'origine de la formation des images. Dans la suite de ce chapitre, nous nous focaliserons sur l'IRM fonctionnelle, en présentant tout d'abord les origines du signal BOLD et la façon dont une expérience d'IRMf est mise en place.

5. On parle d'antenne volumique pour désigner une antenne au centre de laquelle est positionné la tête du sujet.

3.2 L'acquisition de données en IRMf

3.2.1 Les principes physiques et physiologiques d'acquisition des données

Dès le XIX^e siècle a été posée l'hypothèse que l'activité cérébrale provoque des changements du débit sanguin [Roy 1890]. Une expérience amusante a notamment été proposée par le physiologiste italien Angelo Mosso, dont les travaux ont été rapportés par William James [James 1890]. Le principe de son expérience est de placer un sujet allongé sur une planche en équilibre instable, de façon à ce que la planche bascule vers la tête ou les pieds du sujet selon que le poids de l'une ou l'autre extrémité augmente. Lors de la mise en activité du cerveau du sujet, la planche est ainsi censée basculer vers sa tête. Cette expérience est bien sûr irréaliste, mais elle illustre l'idée d'un lien entre débit sanguin dans le cerveau et changements fonctionnels locaux, qui pourraient être étudiés par ce biais.

Le développement de l'IRMf est basé sur ce type de liens entre activité neuronale et changements vasculaires : les premières observations du signal d'IRMf ont été réalisées il y a un peu plus de 20 ans par Ogawa et al. [Ogawa 1990]. Ce signal est souvent qualifié de «mesure indirecte de l'activité neuronale», car il reflète avant tout les changements des propriétés physiques du sang qui se produisent durant l'activité neuronale, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

3.2.1.1 L'origine du signal mesuré

La technique d'IRMf utilise l'hémoglobine présente dans le sang comme agent de contraste endogène. L'hémoglobine est une protéine de structure quaternaire, qui peut lier le dioxygène (4 molécules de O_2 pour une molécule d'hémoglobine) : les différences de propriétés magnétiques entre l'oxyhémoglobine (HbO_2) et la désoxyhémoglobine (Hb) sont à l'origine des variations de signal enregistrées en IRMf. En effet, alors que l'oxyhémoglobine est diamagnétique (susceptibilité magnétique négative, avec un moment magnétique nul), la désoxyhémoglobine est quant à elle paramagnétique (susceptibilité magnétique positive, avec un moment magnétique non nul). La susceptibilité magnétique du sang sans oxygène est ainsi de 20% supérieure à celle du sang oxygéné. Or, la présence de molécules présentant une susceptibilité magnétique importante dans un champ magnétique provoque un déphasage des spins, et donc une diminution de l'aimantation transversale \vec{M}_{xy} , présentée en Section 3.1.1.1 ci-dessus. Ainsi, l'aimantation transversale \vec{M}_{xy} est affectée par la présence de molécules de désoxyhémoglobine, mais pas par la présence de molécules d'oxyhémoglobine. Le signal mesuré en IRMf est donc directement impacté par les variations du taux de désoxyhémoglobine et du taux d'oxyhémoglobine, c'est-à-dire par le taux d'oxygénation du sang. L'amplitude du signal associé à \vec{M}_{xy} est plus importante lorsque le sang contient essentiellement des molécules d'oxyhémoglobine que lorsqu'il contient essentiellement des molécules de désoxyhémoglobine. Pour cette raison, on parle de signal **BOLD** : *Blood Oxygen Level Dependant*.

Le signal BOLD : un reflet des changements vasculaires Lorsque l'activité neuronale augmente, un ensemble de changements vasculaires se produisent, à l'origine des variations d'oxygénation du sang : l'activité neuronale est mesurée indirectement via les changements des propriétés physiques du flux sanguin, ou changements hémodynamiques. Le signal mesuré suite à un stimulus expérimental provoquant des variations d'activité neuronale est ainsi

qualifié de «réponse hémodynamique»⁶. Plus précisément, les réactions de métabolisme énergétique, comme le métabolisme du glucose, se produisent de manière plus importante suite à l'activité neuronale. Un apport en oxygène et autres nutriments présents dans le sang est alors nécessaire : le métabolisme du glucose a en particulier été relié à une augmentation locale du débit sanguin [Raichle 2001]. Par ailleurs, des mesures chez l'être humain du débit sanguin cérébral (*Cerebral Blood Flow* (CBF)) et du taux d'extraction de l'oxygène impliqué dans le métabolisme cérébral (*Cerebral Metabolic Rate of Oxygen utilization* (CMRO₂)) ont permis de mieux comprendre les changements vasculaires se produisant lors de l'activité neuronale. Fox et al. ont ainsi observé que **l'augmentation du CBF** surpasse **l'augmentation du CMRO₂** [Fox 1986, Fox 1988] : la conséquence est une augmentation du taux d'oxygène dans les capillaires et les veines. La diminution relative en déoxyhémoglobine par rapport à l'oxyhémoglobine entraîne, une augmentation du paramètre T_2^* , qui est visible au niveau du signal IRM enregistré. Les fluctuations d'amplitude observées sont typiquement de l'ordre de 1 et 2 % et sont influencées par de nombreux facteurs, dont les différents paramètres d'acquisition du signal, tels que le TR et le TE, le type de séquence d'acquisition ou encore l'intensité du champ magnétique constant \vec{B}_0 . Le signal mesuré en IRMf est lié à ces deux phénomènes se produisant en parallèle, ainsi qu'aux changements de volume cérébral (*Cerebral Blood Volume* : CBV). Pour des champs magnétiques de l'ordre de 3T et en-dessous, il a également été montré que le signal est essentiellement relié aux changements de ce type se produisant dans les veinules, plutôt que dans les capillaires [Frahm 2004]. La Fig. 3.6 illustre ces changements vasculaires se produisant lors de l'activation neuronale.

D'autres facteurs physiologiques, tels que la géométrie des vaisseaux sanguins ou encore l'hématocrite⁷ et le taux d'oxygène en condition basale, contribuent également aux variations du taux de déoxyhémoglobine [Beaulieu 1985, Koos 1999].

La Fig. 3.7 présente les différents composants, au niveau cellulaire (à gauche) et vasculaire (au milieu) qui sont affectés par l'activité neuronale se produisant par exemple lors de la présentation de stimuli expérimentaux. Cette activité neuronale est indirectement à l'origine du signal BOLD mesuré, via un couplage neuro-vasculaire.

3.2.1.2 L'IRMf : l'acquisition répétées de mesures dans le temps

Contrairement à l'IRM anatomique qui ne nécessite d'acquérir le signal qu'une seule fois en chaque voxel, il est nécessaire en IRMf d'acquérir, pour chaque voxel, plusieurs mesures répétées dans le temps. En effet, l'objectif est d'étudier le cerveau en fonctionnement et non pas simplement sa structure : les différents échantillons temporels acquis permettent d'étudier la dynamique de fonctionnement. On parle ainsi de «séries temporelles» pour désigner les signaux d'IRMf.

Une expérience d'IRMf s'inscrit dans une étude neuroscientifique ou clinique qui vise à éprouver une question cognitive ou à diagnostiquer une affection neurologique. Ainsi, selon la question cognitive posée, l'expérimentateur peut envisager deux grandes façons d'acquérir les signaux :

- soit une acquisition le sujet est au repos (*resting state*), sans aucune tâche à effectuer, dans le scanner) ;

6. L'architecture vasculaire cérébrale, support du signal mesurée en IRMf, a été présentée en section 2.4 du chapitre 2.

7. L'hématocrite correspond au pourcentage relatif du volume des globules rouges circulant dans le sang par rapport au volume total du sang.

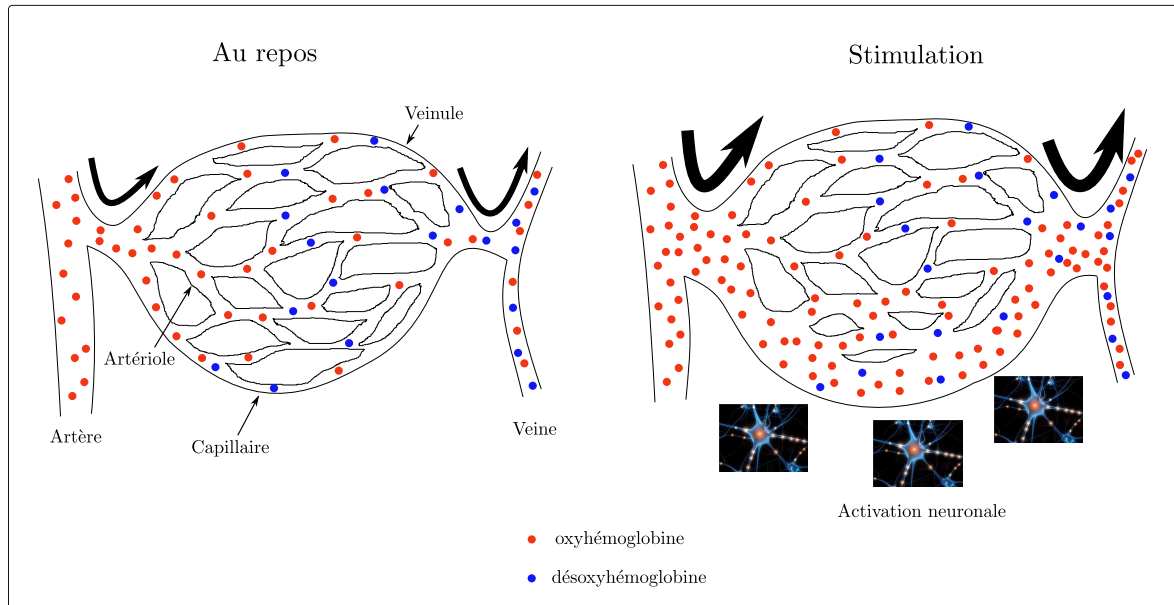


FIGURE 3.6 – Schéma illustrant les principaux changements vasculaires induits par l'activité neuronale, au niveau des artères, artérioles, capillaires, veinules et veines. Ce schéma est adapté de ceux proposés par Kim et al. [Kim 2008, Kim 2012]. Les molécules d'**oxyhémoglobine** et de **désoxyhémoglobine** sont présentées en points **rouges** et **bleus**, respectivement. Les flèches noires symbolisent le sens de circulation du sang dans les vaisseaux. **À gauche** : En condition basale (avant stimulation), les artères sont saturées en oxygène à 100%, contre une saturation de l'ordre de 60% dans les veines. **À droite** : Après stimulation, l'augmentation de l'activité neuronale induit une augmentation du débit sanguin (représentée par des flèches plus épaisses) et une dilatation des vaisseaux. L'apport en oxygène qui en résulte est alors supérieur aux besoins requis par les neurones en activité, de sorte que le taux d'oxygène dans le sang (via l'oxyhémoglobine) augmente. Dans les capillaires comme dans les veinules, le taux d'oxyhémoglobine devient alors supérieur au taux de désoxyhémoglobine.

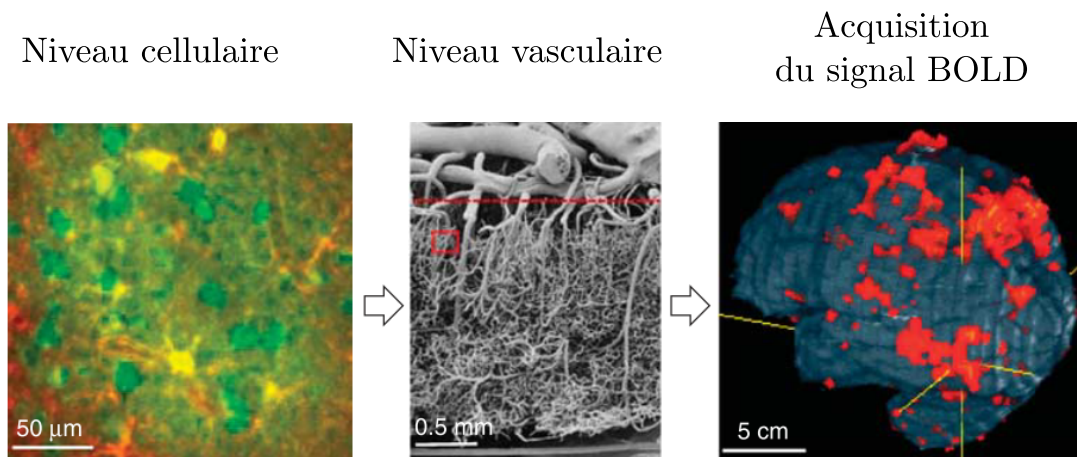


FIGURE 3.7 – **Illustration de la relation entre les composants neuro-vasculaires et le signal BOLD.** À gauche : Cellules de rat imagées *in vivo* par microscopie à 2 photons : les neurones apparaissent en vert et les astrocytes en jaune. Les capillaires correspondent aux bandes foncées. L'augmentation de l'activité dans les neurones à proximité des capillaires induit une augmentation du débit sanguin et une dilatation des artérioles. Au milieu : Structure vasculaire imagée dans le cortex humain avec un microscope électronique en transmission. La région à l'intérieur du rectangle rouge correspond approximativement à la taille de l'image présentée au niveau cellulaire présentée à gauche. Un réseau dense de vaisseaux intra-corticaux de petit diamètre est visible en-dessous de la ligne en pointillés, tandis que des vaisseaux de large diamètre situés dans la pie-mère sont visibles au-dessus de cette ligne. À droite : Illustration des études menées au niveau du cerveau entier (résolution de $3,1 \times 3,1 \times 5 \text{ mm}^3$ ici). La taille de chaque voxel correspond approximativement à la taille de l'image centrale : le nombre de vaisseaux sanguins contenus dans un voxel est élevé, et les contributions de tous ces vaisseaux doivent être considérés pour comprendre les mécanismes bio-physiques à l'origine du signal BOLD. Cette figure est extraite de [Kim 2012]

- soit une acquisition lorsque le sujet est soumis à un ensemble de stimuli expérimentaux, permettant d'induire une activité cérébrale : on parle alors de «protocole d'activation fonctionnelle».

Dans le premier cas de figure, il s'agit plutôt d'étudier l'activité cérébrale intrinsèque. Dans le second cas, le signal acquis est lié à une activité cérébrale évoquée, dont la localisation et la dynamique temporelle dépendent du protocole expérimental. En pratique, pour élaborer un protocole d'activation fonctionnelle, l'expérimentateur commence par définir l'objet d'étude (par exemple, une région cérébrale donnée), et formule, éventuellement avec l'aide de psychologues ou cognitivistes, un ensemble d'hypothèses sur son fonctionnement (modèle cognitif). Le paradigme expérimental est ensuite construit de façon à tester le modèle précédemment défini. De la même façon, la population cible est définie en lien avec les hypothèses de ce modèle.

Dans le paragraphe suivant, nous présentons les principaux types de paradigme utilisés en IRMf.

3.2.2 Les paradigmes expérimentaux permettant d'étudier le cerveau en activité

Dans le cadre des paradigmes évoqués, on cherche à étudier le fonctionnement cérébral dans un contexte cognitif bien défini. Pour ce faire, des stimulations sont soumises à un volontaire ou patient. Elles peuvent être de nature différente, telles que « calcul par consigne visuelle », « phrase écoutée » ou encore « réponse motrice main droite ». On distingue en outre la modalité de présentation d'une stimulation qui peut être auditive, visuelle, voire tactile. L'ensemble de ces stimulations définit le paradigme expérimental.

L'enjeu premier de la construction d'un paradigme est de minimiser tout effet non-spécifique à la tâche que l'on souhaite mettre en évidence. Dans un premier temps, il s'agit de s'assurer que les conditions du sujet suivent bien une certaine « normalité » en termes de niveau d'apprentissage, de vigilance ou encore de stress. Dans cet esprit, l'ordre de présentation des stimuli est préférentiellement randomisé, pour éviter tout phénomène d'anticipation ou d'apprentissage du sujet qui fausserait les résultats.

Concernant le choix des types de stimulation, la recherche de la spécificité de fonctionnement entraîne qu'il faille isoler le comportement d'intérêt du cerveau à l'exclusion de tout autre phénomène concomittant non-spécifique. Pour cela, on définit des conditions de contrôle qui servent de point de référence. La spécificité d'un processus cérébral donné est alors « révélé » par un effet différentiel entre un type de stimulation et le type de contrôle correspondant.

Du point de vue du timing des événements, il existe deux classes de paradigmes :

- les paradigmes en blocs, qui présentent des stimulations de longue durée (de l'ordre de la trentaine de secondes),
- les paradigmes événementiels dont la durée des stimulations est courte (au moins inférieur au TR de l'acquisition).

D'une manière générale, le choix des instants de présentation des stimuli implique le choix de plusieurs paramètres : la durée de la stimulation, l'intervalle inter-stimulus (*Inter-Stimulus Interval*, ISI), l'ordre des stimulations et le SOA (*stimulus onset asynchrony*).

3.2.3 Paradigmes en bloc

Le caractère prolongé d'une stimulation dans le cadre d'un paradigme en bloc permet d'optimiser le rapport contraste-sur-bruit de la réponse BOLD et donc d'avoir un meilleur pouvoir de détection que les paradigmes à stimulations plus courtes. En contre-partie, le nombre de types de stimulations est plus limité (maximum 3 voire 4) et le nombre d'événements de stimulation l'est aussi (de l'ordre d'une dizaine maximum). La dynamique du signal est également moins bien échantillonnée puisque la réponse BOLD est très majoritairement à son plateau.

3.2.4 Paradigmes événementiels

Les paradigmes événementiels autorisent le plus grand nombre de types de stimulations (jusqu'à 10) et le plus grand nombre d'événements (de l'ordre d'une centaine). Ils permettent ainsi une combinatoire plus riche en terme de conditions expérimentales et donc de processus cognitifs testés. En outre, ces paradigmes permettent un bon échantillonnage de la dynamique de la réponse. C'est d'autant plus vrai que le paradigme est asynchrone, c'est-à-dire non synchronisé avec le temps d'acquisition IRMf. Dans ce cas, le déroulement temporel de la réponse BOLD est mieux visité.

Il existe deux versions de tels paradigmes : les paradigmes événementiels lents et rapides. Les premiers ont un ISI de plus de 25 secondes, de façon à ce que la réponse BOLD retourne à sa valeur de repos et qu'elle ne se chevauche pas avec la suivante. Les seconds ont un ISI court de l'ordre de 2 à 5 secondes et permettent de maximiser le nombre d'événements de stimulation. Le fait que les réponses BOLD se chevauchent dans ce cas est pris en compte aisément par les techniques d'analyse des données d'IRMf.

Il est également possible de combiner au sein d'un même paradigme des parties où les stimuli sont présentés de façon événementielle et d'autres où ils sont présentés «en bloc».

Dans cette section, nous avons exposé l'origine du signal mesuré en IRMf, qui s'appuie sur les changements vasculaires liés à l'activité neuronale, et la façon dont un protocole peut être défini en IRMf. Dans la section suivante, nous présentons succinctement les principales limites intrinsèques à cette méthode d'imagerie.

3.3 Les limites de l'interprétations du signal BOLD

Une fois le signal acquis, il ne faut pas oublier que l'effet BOLD reflète *indirectement* l'activité neuronale, et que la résolution temporelle et spatiale peuvent être limitées vis-à-vis des phénomènes étudiés.

3.3.1 Les limites liées au couplage neuro-vasculaire

Un premier aspect à garder à l'esprit lorsque l'on cherche à interpréter les signaux acquis concerne la nature indirecte de la mesure effectuée. En effet, le lien entre le signal acquis et l'activité neuronale sous-jacente a fait l'objet de nombreuses recherches et soulève encore beaucoup interrogations [Logothetis 2001, Attwell 2001, Arthurs 2002, Logothetis 2004, Logothetis 2008, Attwell 2010, Kim 2012].

Interprétations de la dynamique.

La relation exacte entre le signal BOLD et l'activité neuronale reste encore floue. Comme mentionné dans le chapitre précédent sur l'organisation cérébrale, les mécanismes neuro-physiologiques qui expliquent le couplage neuro-vasculaire ne sont pas complètement élucidés. Plus précisément, il s'agit en partie d'un problème d'échelle de temps : on observe que l'augmentation du flux sanguin local à l'activation est induite en amont dans l'arborescence micro-artérielle. Or, la cinétique de relargage des substances vaso-actives localement à l'activation n'est pas suffisante pour provoquer cette réponse en amont du foyer d'activation neuronale [Iadecola 1997, Iadecola 2002]. Il s'ensuit qu'il est difficile d'interpréter des différences de timing obtenues avec le BOLD en tant que différences de timing de l'activité neuronale [Logothetis 2008].

Localisation spatiale de l'activité neuronale.

En plus de ces considération temporelles, il existe une incertitude spatiale, car l'étendue de l'effet BOLD est certainement plus large que le siège de l'activité neuronale. En effet, des changements affectant le système vasculaire en réponse à une activité neuronale peuvent se produire dans des aires cérébrales très éloignées de la zone d'activité. Comme le montre l'étude d'Attwell et al. [Attwell 2010], différentes substances contrôlant le débit sanguin sont

relâchées dans le milieu extra-cellulaire par les neurones activés et par les astrocytes. Ainsi, un foyer neural bien localisé peut activer un large ensemble du réseau astrocytaire voisin et par là-même influencer largement sur la micro-vascularisation locale [Frahm 1994]. Certaines études ont montré que le contrôle direct des artères piales et des artérioles et capillaires peut être exercé [Frahm 1994], mais on ignore dans quelle mesure les mesures d'IRMf en sont affectées.

En somme, même si le BOLD est un bon corrélat de l'activité neuronale, il paraît difficile de vraiment séparer la composante neuronale de la composante vasculaire sur la seule base de ce signal. L'interprétation d'un délai dans la réponse BOLD doit rester une interprétation hémodynamique, c'est-à-dire pouvant être causé par un délai neuronal et/ou vasculaire. Notons toutefois que l'utilisation de la multi-modalité peut apporter une information dynamique directement imputable à l'une ou l'autre des composantes. L'EEG ou la MEG peuvent ainsi être utilisées pour renseigner la composante neuronale et la soustraire en quelque sorte de l'hémodynamique de façon à pouvoir conclure sur la part vasculaire. On peut citer par exemple les travaux récents de DIUKOVA et al. qui ont tenté de séparer les effets neuronaux et vasculaires de la caféine, via une méthode d'imagerie multi-modale combinant EEG et IRMf [Diukova 2012]. De façon symétrique, l'utilisation de l'imagerie optique ou encore de l'*Arterial Spin Labeling* renseignerait plutôt la composante vasculaire.

3.3.2 À quelle échelle a-t-on accès en IRMf ?

Ensuite, une différence d'échelle importante existe entre le voxel, unité arbitraire de mesure du signal d'IRM, et la cellule neuronale en activité. Typiquement, lors d'une acquisition en T_1 , la taille d'un voxel peut être de 1mm^3 , soit un carré de côté 100 à 200 fois plus grand que le diamètre typique d'un neurone pyramidal dans le cortex, qui est de l'ordre de 10 à 50 μm .

Afin de mieux comprendre l'origine biologique du signal acquis en IRMf, il paraît donc important de comprendre quel est le contenu d'un voxel.

Le contenu d'un voxel dépend tout d'abord de la taille des voxels choisie lors de l'acquisition des images ainsi que de la région cérébrale étudiée. Il dépend également de nombreux autres facteurs, tels que l'âge et l'état de santé du patient. La Fig. 3.8, issue de l'article de Schumann et Nordhal [Schumann 2011], permet de visualiser les différences d'échelle entre un voxel de taille 1mm^3 et la neuro-anatomie sous-jacente : les données acquises en haute résolution avec l'imagerie pondérée en T_1 sont comparées à des coupes réalisées en post-mortem. La Figure présente différents zooms effectués selon l'axe coronal, concernant trois régions cérébrales différentes, situées dans le cortex frontal, l'amygdale et le cervelet. Pour chaque région, les données acquises par IRM sont visualisées : l'ensemble de la zone étudiée est présentée en coupe coronale, sur un carré de quelques centimètres de côté. Les coupes post-mortem correspondantes, obtenues à une résolution similaire à celle de l'IRM sont également indiquées. Enfin, un zoom est réalisé sur chaque coupe post-mortem, afin de visualiser les corps cellulaires présents dans un carré de 1mm de côté. On voit clairement qu'un voxel regroupe un très grand nombre de cellules. Pour donner un ordre de grandeur, les auteurs estiment à 7000 le nombre de neurones contenus dans un voxel de 1mm^3 situé dans l'amygdale.

Ainsi, l'IRMf présente un certain nombre de limites intrinsèques qu'il est important de connaître lorsque l'on cherche à tirer des conclusions quant au fonctionnement cérébral sur la base de données d'IRMf. Il s'agit cependant d'une modalité d'imagerie très utilisée aujourd'hui et qui offre de nombreuses possibilités quant aux problématiques abordables. Nous présentons

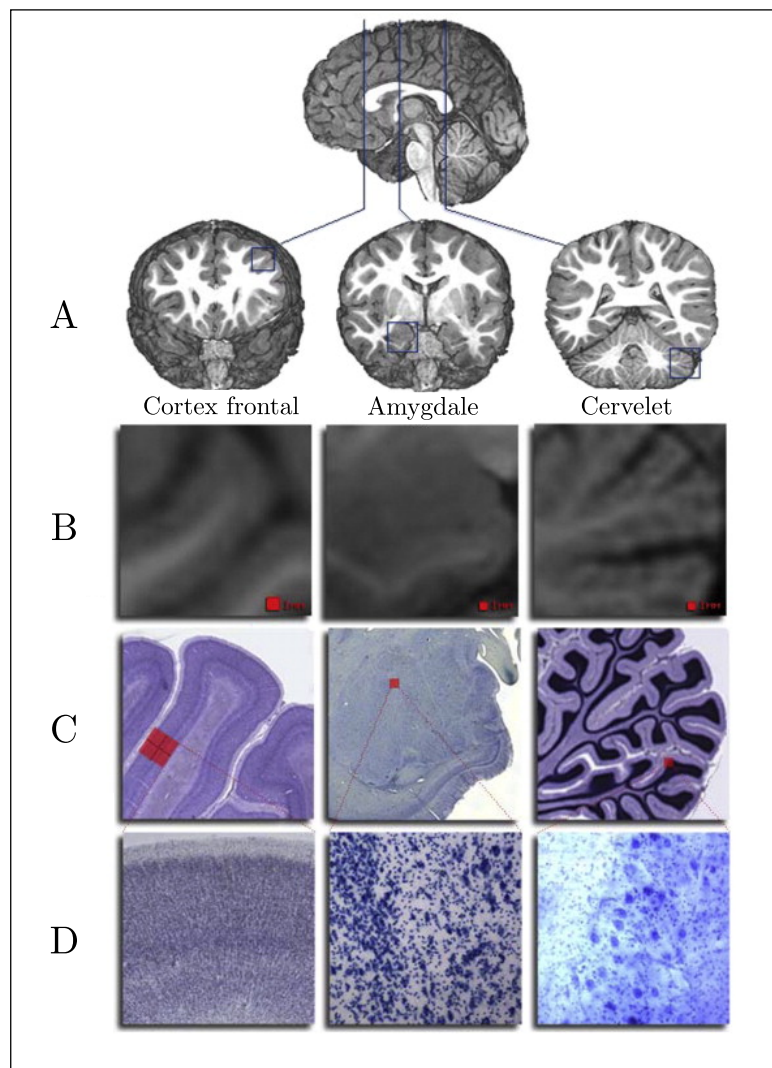


FIGURE 3.8 – Comparaisons des échelles accessibles avec l'imagerie par résonance magnétique et en coupes post-mortem. Cette figure est directement extraite de l'article de Schumann et Nordhal [Schumann 2011], qui fait un état de l'art des études menées sur l'autisme via l'acquisition d'images IRM et ou en post-mortem, et insiste sur la nécessité de combiner les deux démarches. En haut de la figure, une coupe sagittale permet de localiser les régions du cortex frontal, de l'amygdale et du cervelet, visualisées par la suite en IRM et en post-mortem. **A** : Coupes coronales au niveau du cortex frontal (à gauche), de l'amygdale (au centre) et du cervelet (à droite). Sur chaque coupe, le carré bleu indique la localisation de la région plus spécifiquement visualisée. **B** : Zoom sur le carré bleu indiqué précédemment sur chaque coupe coronale. Le petit carré rouge correspond à la taille d'un voxel de 1mm^3 . **C** : Coupes histologiques réalisées dans les mêmes régions en post-mortem, avec coloration de Nissl. L'organisation et la morphologie des corps cellulaires. **D** : Zoom sur le voxel de taille 1mm^3 , permettant de visualiser les corps cellulaires individuels.

dans la section suivante les principaux champs de recherches actuels en IRMf.

3.4 Les grandes problématiques posées en IRM fonctionnelle

Les méthodes de neuro-imagerie disponibles aujourd'hui, dont fait partie l'IRMf, sont notamment des outils d'exploration des nombreux aspects de la cognition humaine. De ce point de vue, l'IRMf offre, comme nous l'avons vu dans les sections précédentes, l'avantage d'être à la fois non invasive et de présenter une bonne résolution spatiale, d'autant meilleure que l'on augmente le champ magnétique appliqué (l'une des origines de la mise en place du centre Neurospin était d'ailleurs la construction d'un scanner à 11.7 Tesla). L'IRMf a ainsi ouvert la voie à de multiples champs de recherche concernant l'étude du fonctionnement cérébral.

Pour exprimer cette idée, citons par exemple un passage du discours prononcé par le Pr Stanislas DEHAENE, lors de la leçon inaugurale prononcée au Collège de France le 27 avril 2006⁸ :

*«L'imagerie vise avant tout à **décomposer l'architecture fonctionnelle** des représentations mentales et offre un accès plus direct aux mécanismes de la pensée que la seule analyse du comportement. Au psychologue cognitif qui aime soigner ses outils, l'imagerie cérébrale fournit le plus aiguisé des scalpels. Elle s'appuie bien entendu sur le développement d'«anatomistes virtuels» [...]. Mais la cartographie n'est qu'une étape. Vont être ensuite projetées sur ces cartes anatomiques des propriétés fonctionnelles d'intérêt direct pour le psychologue. Citons, par exemple, le **suivi du décours temporel** de la lecture d'un mot, dont les premières étapes montrent des anomalies chez l'enfant dyslexique ; l'identification des cartes visuelles rétino-topiques, dont la surface, variable d'un individu à l'autre, prédit l'acuité visuelle ; le suivi de l'attention que la personne porte à tel ou tel objet, et qui amplifie l'activité corticale dans les territoires corticaux correspondants ; enfin le **décodage des images mentales** : lorsque nous imaginons une forme, par la pensée pure, l'activité des aires visuelles esquisse le contour de l'objet imaginé».*

Cette citation fait référence aux techniques d'imagerie cérébrale en général et adopte le point de vue du cognitif, intéressé par les applications possibles. À travers ces quelques phrases, nous entrevoyons certaines grandes problématiques posées en IRMf. Le discours de Stanislas DEHAENE évoque en effet, directement ou indirectement, les questions de **cartographie des régions fonctionnelles du cerveau** et d'**étude des caractéristiques temporelles de la réponse cérébrale** à une activité donnée. De façon sous-jacente transparaît également l'idée d'étudier les interactions entre ces régions fonctionnelles, de façon à mieux modéliser la représentation interne d'informations dans le cerveau. Il s'agit des **études de connectivité fonctionnelle**, qui constituent également un vaste champ de recherches en IRMf. Enfin, les problématiques de **brain reading** sont directement mentionnées : il s'agit d'utiliser les données d'IRMf acquises pour remonter à l'origine du signal observé, c'est-à-dire prédire le type d'activité cérébrale à l'origine des données acquises [Dehaene 1998, Cox 2003].

Dans les paragraphes suivants, nous évoquons brièvement ces différentes problématiques.

8. Il s'agit de la leçon inaugurale intitulée *Vers une science de la vie mentale* [Dehaene 2013].

3.4.1 La localisation de l'activité cérébrale et l'étude de ses caractéristiques dynamiques

La détection d'activations grâce à l'IRMf

Tout d'abord, l'IRMf permet de localiser spatialement les régions activées suite à la présentation de stimuli donnés et à la réalisation de tâches cognitives. On peut ainsi tenter d'établir une relation entre les régions activées et les fonctions cérébrales supposément mises en jeu : il s'agit de l'étude de la spécialisation fonctionnelle⁹.

Un certain nombre de recherches ont montré qu'il est possible de relier certaines tâches cérébrales spécifiques à une région donnée, comme l'ont fait ZEKI et al. dans [Zeki 1991] en reliant les régions V4 et V5 du lobe occipital aux tâches de traitement de la couleur et du mouvement, respectivement. Ce type de résultats semble en accord avec l'une des deux principales théories actuelles modélisant le fonctionnement cognitif du cerveau : la théorie de la modularité, qui s'appuie sur l'idée de spécialisation fonctionnelle. Cette théorie, exprimée par Jerry se Fodor dans [Fodor 1983] et inspirée des travaux de Noam CHOMSKY [Chomsky 1966], suppose une organisation du cerveau dans différentes régions neurologiques appelées modules, définies par leur rôle fonctionnel cognitif. Selon cette théorie les modules réaliseraient en effet des traitements spécifiques au niveau cognitif, de façon relativement autonome. Un exemple de module, tel que défini par CHOMSKY, concerne le traitement du langage : plusieurs sous-modules indépendants permettent en effet de traiter différentes informations linguistiques, comme la sémantique ou la syntaxe. Cette théorie fait l'objet de nombreuses études et controverses en neuropsychologie cognitive, certains scientifiques adoptant complètement ce point de vue [Coltheart 1999] tandis que d'autres émettent certaines réserves [Caramazza 1992]. Le lecteur intéressé par la neuropsychologie cognitive,¹⁰ pourra se référer à l'état de l'art détaillé proposé dans [Caramazza 2006] ou dans [Launay 2004].

Cependant, comme nous l'évoquons plus en détail dans le paragraphe suivant, de nombreuses études ont montré que des aires cérébrales spatialement distantes peuvent aussi être activées par la même tâche. Il convient donc, lorsque l'on mène des études de détection d'activation, de ne pas faire d'hypothèse trop réductrice sur le fonctionnement cérébral. En gardant cela à l'esprit, nous pouvons considérer que la problématique de localisation des aires cérébrales activées, que nous appellerons par la suite **problématique de la détection d'activations**, s'inscrit dans le champ de recherche concernant la spécialisation fonctionnelle. Son objectif est en effet d'identifier le plus précisément possible les régions impliquées dans des tâches cognitives données, en soumettant le sujet à des stimuli expérimentaux, tels que ceux présentés précédemment en section 3.2.2.

L'étude des caractéristiques temporelles de la réponse.

En plus de savoir si une région donnée s'active ou non dans le cadre du protocole expérimental, l'objectif est également de caractériser la dynamique de la réponse cérébrale. Ainsi, une deuxième grande problématique associée la détection d'activation concerne l'estimation des caractéristiques temporelles de la réponse BOLD, c'est-à-dire l'étude de la réponse hémodynamique.

9. Le principe de spécialisation fonctionnelle a été présenté en paragraphe 2.3.3 du chapitre 2.

10. La neuropsychologie cognitive est une branche de la psychologie qui s'intéresse à la modélisation des fonctions cognitives chez l'être humain, notamment en tirant parti des dysfonctionnements cognitifs apparaissant suite à des lésions cérébrales, dans le but de comprendre le fonctionnement cognitif normal [Launay 2004].

3.4.2 L'étude de la connectivité fonctionnelle

Par ailleurs, l'IRM fonctionnelle permet également d'étudier la façon dont différentes régions fonctionnelles interagissent : il s'agit de l'étude de l'intégration fonctionnelle¹¹, qui peut concerner l'étude de la connectivité cérébrale lorsque le sujet est au repos lors de l'acquisition ou lorsque le sujet est soumis à un paradigme expérimental. Le lecteur pourra se référer à l'article de Arbabshirani et al. [Arbabshirani 2012] pour une comparaison des deux types d'études. Une toute première étude concernant les interactions entre régions spatialement distantes a été réalisé par Biswal et al. [Biswal 1995] il y a presque vingt ans : les auteurs ont observé une synchronie entre les aires sensori-motrices droite et gauche, au repos comme lors d'une tâche motrice. Nous pouvons également citer par exemple les travaux de Buchel et al. [Buchel 1999] qui ont observé le couplage entre les voies visuelles ventrales et dorsales, en montrant que la rapidité d'apprentissage dans le cadre d'une tâche de localisation d'objets est corrélée à ce couplage. La deuxième principale théorie modélisant le fonctionnement cérébral s'appuie sur des études de ce type : il s'agit de la théorie du traitement distribué en parallèle. Cette théorie considère que les régions cérébrales sont connectées les unes aux autres et traitent l'information en parallèle, de façon analogue à la distribution de calcul sur un réseau d'ordinateurs qui vont les traiter en parallèle.

Parmi les études concernant l'intégration fonctionnelle, on distingue les analyses de connectivité fonctionnelle [Andrade 2002, Achard 2008], qui cherchent à identifier statistiquement des connexions entre régions potentiellement distantes, et les analyses de connectivité effective, qui ont pour but d'identifier et de quantifier les relations existantes entre différentes régions. Les méthodes de connectivité fonctionnelle se basent sur des mesures de similarité entre les signaux acquis dans ces régions, comme par exemple la corrélation temporelle. Dans [Friston 2011] et [Friston 1993a], Karl J. FRISTON indique ainsi qu'il s'agit notamment d'identifier «*des corrélations temporelles existant entre deux événements neurophysiologiques spatialement isolés*». Le lecteur pourra se référer au papier de Li et al. [Li 2009] pour un état de l'art concernant les méthodes utilisées en connectivité fonctionnelle. Les méthodes de connectivité effective permettent notamment d'évaluer l'influence causale d'une région sur une autre. Dans [Friston 1993b], la connectivité effective est ainsi désignée comme «*l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre*». On peut notamment citer le modèle dynamique causal (*Dynamic Causal Modelling*) : le terme «causal» provient du fait que le cerveau est traité comme un système dynamique déterministe, les stimuli extérieurs au système provoquant des changements de l'activité neuronale, qui elle-même induit des changements au niveau de la réponse BOLD mesurée [Friston 2003]. Pour plus de précision, le lecteur pourra se référer à l'article de Daunizeau et al, proposant une discussion des fondements biophysiques et statistiques de ce type de modèles [Daunizeau 2009].

3.4.3 Les problématiques de *brain reading*

Dans le cadre des problématiques de *brain reading*, ou inférence inverse [Dehaene 1998, Cox 2003], l'objectif est de décoder le codage neural (représentation interne d'informations dans le cerveau) en cherchant à identifier les causes du signal d'IRMf observé. Il s'agit d'un point de vue inverse à celui adopté dans le cadre des méthodes d'*encoding*, consistant à identifier les zones cérébrales activées en réponse à des stimuli, en supposant ces stimuli connus.

11. Le principe d'intégration fonctionnelle a été présenté en paragraphe 2.3.3 du chapitre 2.

L'inférence inverse repose notamment sur des méthodes dites de *decoding* [Haynes 2006], qui utilisent le signal mesuré en IRMf pour prédire des informations sur les différents stimuli à l'origine de ce signal. En particulier, des approches de reconnaissance de formes (*pattern recognition*) et d'apprentissage statistique sont utilisées. Nous ne ferons pas ici un état de l'art des méthodes de *decoding* : le lecteur pourra pour cela se référer à la thèse de Vincent MICHEL [Michel 2010] ou à celle de Cécilia DAMON pour un état de l'art détaillé concernant les méthodes de *encoding*. Une comparaison des approches d'*encoding* et de *decoding* est également proposée dans [Naselaris 2011].

Ainsi, nombreux sont les champs de recherches sur lesquels l'IRMf permet d'apporter un certain éclairage. Cette thèse s'inscrit dans le cadre des problématiques de localisation de l'activité fonctionnelle et d'étude de la dynamique temporelle de cette activité. Nous nous sommes en particulier focalisés sur l'activité cérébrale évoquée par des paradigmes expérimentaux, et non sur l'activité cérébrale intrinsèque qui peut être étudiée lorsque le cerveau est au repos. Dans [Raichle 2007], Marcus E. Raichle discute ces deux façons d'étudier l'activité cérébrale.

Dans ce chapitre, nous avons présenté les principes physiques d'acquisition des images en IRMf et expliqué l'origine du signal BOLD, telle qu'elle est comprise aujourd'hui. Nous avons également rappelé les réserves qu'il convient de garder à l'esprit lorsqu'on analyse des images fonctionnelles en IRMf. Les résultats que nous présentons dans les chapitres de la deuxième partie de ce manuscrit sont soumis à ces différentes réserves, sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Enfin, nous avons situé la présente thèse dans le contexte des principales problématiques posées en IRMf : nous avons choisi d'étudier l'activité cérébrale induite par des stimuli extérieurs connus. Dans le chapitre suivant, nous présenterons un état de l'art des méthodes de détection des aires cérébrales activées en réponse à des stimuli extérieurs et des méthodes d'estimation de la forme de la réponse hémodynamique.

État de l’art de l’analyse des données en IRMf, du point de vue de la spécialisation fonctionnelle

Nous avons expliqué dans le chapitre précédent le principe d’acquisition sous-tendant la formation des images d’IRMf, ainsi que les avantages et limites de cette modalité d’imagerie. Nous avons également présenté en fin de chapitre les principaux champs de recherches existants en IRMf, dont font partie *(i)* l’étude de la localisation des aires cérébrales activées par des stimuli extérieurs et de la dynamique temporelle de la réponse, *(ii)* l’étude de la connectivité fonctionnelle entre les régions du cerveau et *(iii)* les études entrant dans le cadre du *brain reading*. Dans le présent chapitre, les méthodes de connectivité fonctionnelle ne seront pas présentées car leur objet d’étude est la mise en évidence d’une activité synchrone parmi un réseau de régions et porte donc sur l’étude de mécanismes d’intégration cognitive. Ici, nous nous intéressons plutôt à caractériser la spécialisation des aires cérébrales, que ce soit en terme de niveau de réponse ou de dynamique. L’ensemble des méthodes que nous présentons s’appuient donc sur la connaissance du timing des événements de stimulation pour prédire l’activité cérébrale : il s’agit de méthodes d’*encoding*, différentes des méthodes de *decoding* que nous ne détaillerons pas non plus.

Nous expliquons tout d’abord quels sont les pré-traitements habituellement appliqués aux images pour corriger des artefacts et/ou les rendre compatibles avec l’analyse statistique consécutive. Ensuite, nous présentons les approches modélisant les données afin de détecter les zones activées en réponse à des stimuli explicitement connus, et celles permettant d’estimer la forme de la réponse hémodynamique sous-jacente.

4.1 Les étapes préliminaires à l’analyse des images

Avant de procéder à l’analyse des images fonctionnelles, toute une série de pré-traitements sont en général effectués, de façon à corriger certains artefacts et permettre de comparer les données provenant de différentes acquisitions ou différents sujets. Nous présentons brièvement ci-dessous les principales étapes de pré-traitement usuelles : la correction du délai d’acquisition inter-coupes, la correction de mouvement, le recalage anatomo-fonctionnel intra-sujet, la normalisation spatiale et le lissage spatial. Dans cette thèse, nous avons utilisé le logiciel SPM5 pour effectuer les pré-traitements des données acquises.

4.1.1 Le délai d’acquisition inter-coupes (*slice timing*)

Lors d’un protocole d’activation fonctionnelle, l’ensemble du cerveau est en général imagé sur une durée de l’ordre 2 sec avec une séquence EPI classique. Les coupes sont acquises soient successivement les unes après les autres, en commençant par le haut ou le bas de la

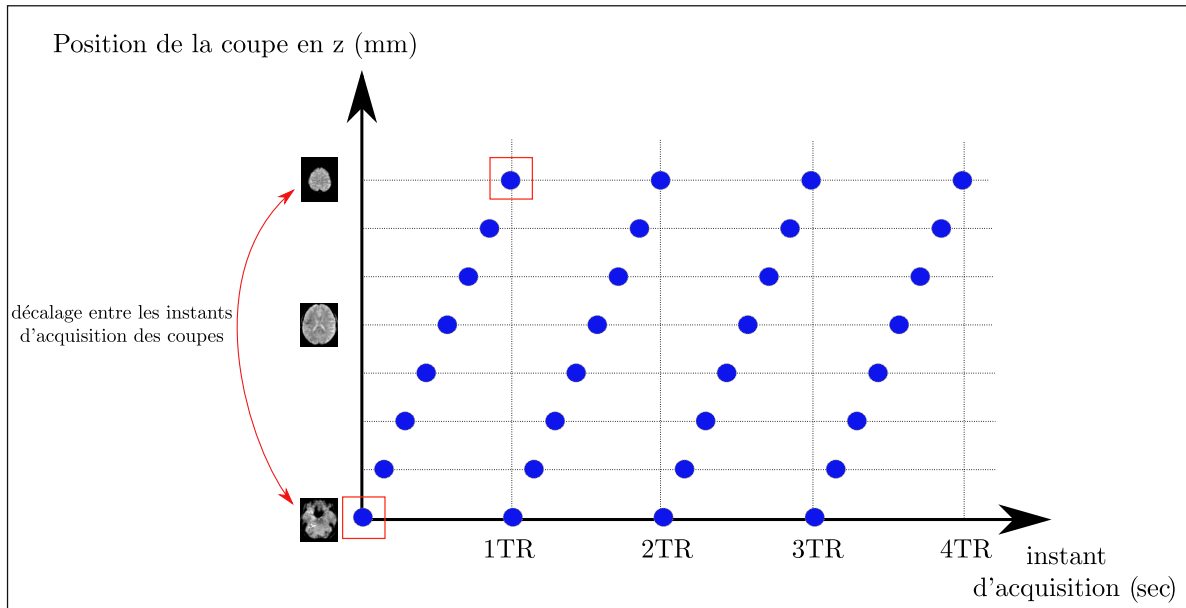


FIGURE 4.1 – Représentation schématique du décalage temporel entre l'acquisition de la première et de la dernière coupe axiale d'un volume cérébral acquis en mode séquentiel, du bas vers les haut. L'acquisition d'une coupe est symbolisée par un point bleu.

tête (mode séquentiel), soit de manière entrelacée, les coupes de numéro impair (coupes n 1, 3, 5, ...) étant acquises en premier, avant l'enregistrement des coupes de numéro pair (coupes n 2, 4, 6, ...). Les différentes coupes composant un volume cérébral ne sont donc pas acquises simultanément, mais de façon décalée. Par exemple, lors d'une acquisition avec un TR de 2,4 sec en mode séquentiel, la dernière coupe est acquise après environ 2,4 sec après la première coupe. La Fig. 4.1 illustre ce décalage dans le cas d'une acquisition en mode séquentiel en commençant par le bas de la tête : la coupe la plus basse (en bas à gauche du schéma) est acquise de façon décalée par rapport à la coupe la plus haute (en haut à gauche du schéma).

La correction du délai d'acquisition inter-coupes, ou correction de *slice timing* en anglais, consiste à corriger ce décalage en interpolant linéairement les données entre les coupes de façon à pouvoir considérer que toutes les coupes d'un même volume ont été acquises simultanément. On choisit pour instant de référence l'instant d'acquisition d'une des coupes du volume, appelée coupe de référence, correspondant en général au milieu temporel de l'acquisition du volume.

4.1.2 La correction du mouvement

Il est également nécessaire de corriger les données qui peuvent être impactées de manière importante par les mouvements potentiels de la tête du sujet, celui-ci étant placé dans l'IRM lors de protocoles qui peuvent durer plusieurs dizaines de minutes. Les algorithmes de correction du mouvement supposent que le cerveau ne se déforme pas avec le mouvement, et que le déplacement est rigide, c'est-à-dire composé de rotations (trois paramètres de rotation pour les trois angles solides définissant l'espace) et de translations (trois paramètres de translation, dans les trois directions de l'espace). En pratique, un volume (ou scan) de référence est choisi au sein de la série temporelle acquise (en général le plus proche dans le temps de l'acquisition de l'image anatomique) et le déplacement des autres volumes de la série est calculé par rap-

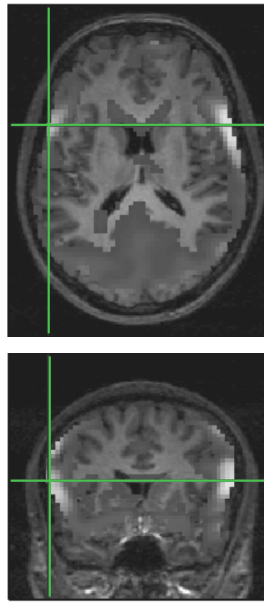


FIGURE 4.2 – **Illustration des artefacts liés à des mouvements importants du sujet.** Lorsque les mouvements sont mal corrigés, des zones d'activation artéfactuelles constituées de faux positifs, typiquement en forme de couronne (au centre de la croix verte) apparaissent sur la carte statistique, au niveau de la périphérie du cerveau.

port à ce volume de référence. La plupart des algorithmes estiment, pour chaque volume, les paramètres de déplacement rigide en minimisant la somme quadratique des différences d'intensité voxel à voxel par rapport au volume de référence [Friston 1995a]. Si la correction de mouvement est mal réalisée, des activations artéfactuelles peuvent apparaître lors de l'analyse statistique, introduisant des faux positifs (voxels apparaissant comme activés alors qu'ils ne le sont pas) : des « couronnes » d'activation caractéristiques peuvent ainsi apparaître sur les côtés du cerveau, comme on le voit en Fig. 4.2.

Enfin, notons qu'il existe une interdépendance entre les étapes de correction de mouvement et de *slice timing* et l'ordre dans lequel sont effectués ces deux pré-traitements impacte la sensibilité des résultats. Pour pallier ce problème, un algorithme de réalignement 4D a été développé afin de réaliser l'interpolation temporelle et la correction de mouvements conjointement [Roche 2007a]. Cependant, les deux étapes restent habituellement traitées l'une après l'autre : habituellement, le *slice timing* est appliqué avant la correction du mouvement lorsque les coupes sont acquises de manière entrelacée, de façon à ne pas ré-échantillonner des voxels d'une coupe vers une coupe adjacente acquise de façon éloignée dans le temps. À l'inverse, si l'acquisition a été réalisée en mode séquentiel, la correction du mouvement est appliquée en premier, de façon à ne pas interpoler temporellement des signaux provenant en réalité de régions éloignées du cerveau.

En pratique, il s'agit surtout de s'assurer que les mouvements du sujet ne sont pas trop importants : pas plus de 1 à 2 mm en translation et 2° en rotation. Si ce n'est pas le cas, les données sont en général exclues de l'étude. Pour plus de détails concernant les algorithmes de correction du mouvement existants, le lecteur pourra se référer à la thèse de Guillaume FLANDIN [Flandin 2004].

4.1.3 Le recalage anatomo-fonctionnel inter-modalités (*coregistration*)

Cette étape consiste à aligner les images fonctionnelles entre elles sur l'image anatomique¹. En pratique, des paramètres décrivant le déplacement rigide sont optimisés de façon à faire se correspondre les images issues des deux différentes modalités. On recalc le plus souvent l'anatomie sur un image moyenne de la séquence IRMf lorsque l'on souhaite rester dans l'espace natif, sans perturber les données fonctionnelles. Contrairement à la correction du mouvement, le recalage multimodal ne peut pas être basé sur la norme quadratique des différences d'intensité entre les voxels, étant donné que les images anatomiques et fonctionnelles sont souvent pondérées de façon différente (par exemple, pondération en T_1 pour l'anatomie et en T_2^* pour l'image fonctionnelle, cf. chapitre 3). De nombreux algorithmes de coregistration utilisent donc plutôt l'information mutuelle comme mesure de similarité entre les images anatomiques et fonctionnelles [Maes 1997].

Il n'est pas forcément nécessaire d'appliquer les corrections de recalage intra et inter-modalités lorsque le sujet n'a pas été déplacé lors de l'acquisition et que les images fonctionnelles et anatomiques ont été acquises lors du même examen.

4.1.4 La normalisation spatiale

En sciences cognitives, les chercheurs ont pour objectif de tirer des conclusions sur le fonctionnement cérébral au niveau d'une population d'intérêt. Pour ce faire, des cohortes d'individus sont imagées. Pour comparer les résultats d'IRM fonctionnelle à travers différents sujets et différentes études, il est nécessaire que toutes les images anatomiques et fonctionnelles se trouvent dans un espace commun, c'est-à-dire un référentiel commun ou *template*. En effet, deux sources de variabilité inter-individuelle sont à prendre en compte pour mener une étude de groupe : la variabilité anatomique (forme, taille du cerveau) et la variabilité fonctionnelle (localisation des régions activées lors du paradigme). Les deux espaces stéréotaxiques les plus utilisés sont l'espace du Montreal Neurological Institute (MNI) et l'atlas de Talairach (nous reviendrons sur ces deux atlas au chapitre 5). Les algorithmes de normalisation déterminent la taille globale du cerveau ainsi que ses caractéristiques anatomiques afin de le replacer dans l'espace commun. Plusieurs types d'algorithmes peuvent être utilisés, tels que des algorithmes réalisant des transformations affines rigides [Friston 1995b] ou des approches non linéaires utilisant un champ de vecteurs représentant le champ de déformation d'énergie minimale à appliquer entre l'image de départ et le *template* [Ashburner 1999]. En pratique, une matrice des transformations est tout d'abord calculée, permettant d'établir la correspondance entre une image du sujet (en général un scan anatomique pondéré en T_1 ou T_2) et le *template* choisi. Ensuite, les images sont normalisées en appliquant cette matrice de transformation aux images anatomiques et fonctionnelles. Le lecteur pourra se référer à la thèse de Guillaume FLANDIN pour une présentation détaillée des algorithmes de normalisation spatiale [Flandin 2004].

Une fois la normalisation spatiale réalisée, les activations pourront être localisées dans l'espace commun et comparées entre différents sujets. On suppose alors qu'il existe une correspondance voxel à voxel chez tous les sujets, ce qui permet le calcul de statistiques de groupe

1. Dans le cas d'acquisitions des données sur plusieurs sessions, il peut parfois être nécessaire de réaliser également un recalage intra-modalité, permettant de faire se correspondre les images fonctionnelles des différentes sessions entre elles.

au niveau voxelique.

Les algorithmes de normalisation utilisés ne sont bien sûr pas parfaits, et des problèmes peuvent subsister. En effet, même si la correspondance anatomique sur le *template* choisi est bien faite, un alignement anatomique n'est pas forcément équivalent à un alignement fonctionnel, ce qui peut poser problème lorsque l'on veut comparer des zones activées. Ensuite, des différences importantes entre le sujet et le *template* choisi, par exemple concernant l'anatomie sulco-gyrale, peuvent conduire à une superposition inadéquate sur le *template*, voire à la création de caractéristiques non existantes sur les images d'origine. Ainsi, lors du traitement de cerveaux atypiques, c'est-à-dire par exemple atteints de pathologies cérébrales données, l'utilisation de *templates* développés sur cerveaux normaux pose problème : il faut dans ce cas mettre au point un atlas adapté à la population étudiée. La construction d'un atlas constitue alors un préalable important à l'analyse statistique. Enfin, de manière générale, la très grande variabilité anatomique et fonctionnelle des cerveaux humains rend le recalage inter-individus très difficile. Au niveau anatomique, les différentes structures cérébrales peuvent en effet changer de forme, de taille, d'emplacement, et ce même chez des vrais jumeaux [Thompson 2001], c'est le cas des sillons par exemple [Ono 1990, Perrot 2009]. Au sein d'un individu donné, des différences inter-hémisphériques importantes peuvent également exister, compliquant encore la normalisation spatiale sur un *template*. Le lecteur pourra se référer à la thèse de Cédric CLOUCHOUX pour un état de l'art détaillé des différents types de variabilité anatomique existants [Clouchoux 2008].

Enfin, il faut noter que dans le cadre des études d'IRMf, on cherche en général à comparer les aires fonctionnelles activées entre les individus : dans cette perspective, le recalage des structures anatomiques est alors supposé permettre de recaler également les aires fonctionnelles sous-jacentes. En effet, comme nous l'avons évoqué au paragraphe 2.3.3 du chapitre 2, des liens importants entre structure anatomique et fonctions cérébrales existent : on peut donc considérer qu'une partie de la variabilité fonctionnelle s'explique par la variabilité anatomique [Tzourio 1997]. Ainsi, la normalisation spatiale est censée minimiser la variabilité anatomique entre les individus, afin que seule la variabilité fonctionnelle puisse être analysée dans le cadre d'une étude d'IRMf.

4.1.5 Le lissage spatial

Un dernier type de pré-traitement classiquement appliqué aux images fonctionnelles est le lissage spatial, qui consiste en général à appliquer aux données un filtre gaussien normal, ce qui a pour effet de remplacer la valeur d'intensité en un voxel par une moyenne pondérée des valeurs d'intensité des voxels voisins. On choisit typiquement une largeur à mi-hauteur de l'ordre de deux à trois fois la taille d'un voxel pour une étude mono sujet (6mm pour une taille de voxel de $2 \times 2 \times 2\text{mm}^3$), et de l'ordre de quatre à six fois la taille du voxel dans le cas d'une étude multi-sujets (typiquement de l'ordre de 12 mm³). Il faut cependant adapter ce choix du noyau gaussien en fonction de l'étude menée. En effet, si les activations sont étendues (activation sur l'ensemble du lobe temporal par exemple) et de taille supérieure au noyau gaussien, l'effet du filtre sera de réduire la composante spatiale haute fréquence du signal et donc de flouter la zone d'activation, c'est-à-dire de la faire grossir artificiellement. En revanche, si l'on s'attend à observer des activations très focales, le noyau gaussien choisi ne doit pas être trop grand, au risque de faire disparaître les zones activées après application du lissage spatial [Friston 2000, White 2001].

En effectuant un moyennage local des activations, le lissage spatial permet d'augmenter le rapport signal à bruit et améliore la sensibilité statistique des résultats, s'il n'est pas trop important. En outre, des zones d'activation qui devraient être situées au même endroit mais qui, en raison de problèmes de normalisation spatiale, ne sont pas tout à fait superposables entre les sujets, se retrouvent plus étendues suite au lissage et apparaîtront donc significativement activées au niveau du groupe. Le lissage spatial est également très souvent utilisé afin d'introduire au niveau du modèle un certain niveau de corrélation spatiale entre les voxels. En effet, les données fonctionnelles acquises présentent des corrélations spatiales, mais, comme nous le verrons par la suite, certains modèles traitent de manière indépendante les voxels (modèles univariés).

Bien que le lissage soit effectué via l'application d'un noyau gaussien dans la plupart des logiciels de traitement des images cérébrale (SPM, AFNI, FSL), cette approche présente des inconvénients majeurs : le même niveau de lissage, choisi indépendamment des données, est appliqué dans tout le cerveau. Ainsi, certaines régions cérébrales peuvent être «sur-lissées», et d'autres «sous-lissées». Pour pallier à ce problème, un certain nombre d'approches alternatives ont été mises en place, telles que la prise en compte de la corrélation spatiale en incorporant, au niveau d'un voxel, les signaux temporels des voxels voisins [Katanoda 2002], ou encore l'utilisation de modèles auto-régressifs conditionnels [Gössl 2001, Woolrich 2004c]. D'autres méthodes, permettant de réaliser un lissage plus adaptatif, ont également été développées : on peut citer par exemple les approches utilisant des noyaux gaussiens de largeur variable [Poline 1994, Worsley 1996], ou encore les méthodes basées sur l'application d'un filtrage spatial adaptatif dans l'espace des ondelettes [Van De Ville 2006, Van De Ville 2007].

Suite aux pré-traitements, l'analyse des données d'IRMf consiste en général en deux étapes principales : l'analyse des données au niveau du sujet (ces approches sont appelées « analyses de premier niveau »), suivie d'une analyse dite «de second niveau», combinant les résultats d'analyse d'un groupe de sujets.

4.2 Les outils de détection d'activation

La recherche des zones cérébrales activées en réponse à la présentation de stimuli donnés revient à se poser la question suivante : peut-on identifier des voxels pour lesquels l'amplitude du niveau de la réponse BOLD change de manière significative, par rapport à une condition de contrôle ou à la ligne basale, lorsque le sujet est soumis à ces stimuli ? Et si oui, quels sont ces voxels ? Comme le signal BOLD est une mesure *indirecte* de l'activité neuronale que l'on suppose calée sur les instants de stimulation, la relation entre ces stimulations et le signal acquis doit être modélisée, de façon à estimer des paramètres nous renseignant sur la taille de l'effet et permettant de conduire un test statistique pour évaluer la significativité de ces changements.

Dans cette section, nous présentons les approches fréquemment utilisées pour détecter les aires cérébrales activées en réponse à des stimulations. Nous nous plaçons d'abord au niveau de l'analyse d'un sujet : les approches intra-sujet dites issues des statistiques classiques seront détaillées, puis le principe des approches bayésiennes résumé. Ensuite, nous présentons les approches les plus fréquemment utilisées pour détecter des activations au niveau d'un groupe de sujets.

TABLE 4.1 – Variables et paramètres utilisés dans la description du GLM, appliqué aux données d'IRMf comprenant J voxels.

Grandes variables et paramètres fixes	Notation	définition
	$\mathbf{y}_j = \{y(t) \mid t \in \llbracket 1; NTR \rrbracket\}$	Signal BOLD observé au voxel j
	$\boldsymbol{\beta}_j = [\beta_j^1, \beta_j^2, \dots, \beta_j^P]$	Coefficients de régression du modèle
	$\boldsymbol{\varepsilon}_j = [\varepsilon_{j,1}, \varepsilon_{j,2}, \dots, \varepsilon_{j,N}]$	Terme d'erreur (résidus) au voxel j
	$\sigma_j^2 \in \mathbb{R}_+$	Variance du bruit au voxel j
	$m \in \llbracket 1; M \rrbracket$	Conditions expérimentales du paradigme
	N	Nombre de points temporels d'échantillonnage du signal
	P	Nombre de paramètres du modèle
	$\mathbf{X} = [\mathbf{X}^1, \mathbf{X}^2, \dots, \mathbf{X}^P] \in \mathbb{R}^{N \times P}$	Matrice de dessin contenant les régresseurs
	\mathbf{c}^T	Vecteur de contraste

4.2.1 Les approches classiques

4.2.1.1 Le modèle linéaire général

L'approche la plus classique utilisée pour détecter des zones activées consiste en une approche dite «massivement univariée», c'est-à-dire qui applique le même modèle voxel à voxel, sur l'ensemble du cerveau, en ignorant la corrélation spatiale entre voxels.. Cette approche est appelée «modèle linéaire général» (*General Linear Model* : GLM).

La formulation du GLM Le GLM traite les données comme une combinaison linéaire de variables explicatives plus un terme de bruit. Chaque variable explicative, appelée régresseur, modélise un signal susceptible d'expliquer une partie du signal BOLD observé. La formulation la plus standard du modèle GLM consiste à réaliser une inférence massivement univariée à l'échelle du voxel : chaque voxel est modélisé indépendamment des autres, et le signal BOLD mesuré est alors décomposé comme suit, en un voxel j donné :

$$y_{j,t} = \sum_{p=1}^P x_{t,p} \beta_j^p + \varepsilon_{j,t} \quad \forall t. \quad (4.1)$$

La notation $y_{j,t}$ désigne le signal BOLD mesuré à l'instant t , avec $t = nTR$, $n \in \llbracket 1; N \rrbracket$. Les paramètres $\boldsymbol{\beta}_j = [\beta_j^1, \dots, \beta_j^P]$ sont associés aux régresseurs $[\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_P]$, la notation \mathbf{X}_p désignant le p^e régresseur : $\mathbf{X}_p = [x_{(t=TR,p)}, x_{(t=2TR,p)}, \dots, x_{(t=NTR,p)}]$. Le modèle peut aussi être exprimé sous forme matricielle :

$$\forall j \in \llbracket 1; J \rrbracket, \quad \mathbf{y}_j = \mathbf{X} \boldsymbol{\beta}_j + \boldsymbol{\varepsilon}_j, \quad (4.2)$$

Les différentes notations utilisées sont regroupées dans le tableau 4.1.

Au sein de la matrice \mathbf{X} , les régresseurs les plus utilisés sont les suivants :

- les régresseurs stimulus-induits qui modélisent les composantes BOLD évoquées par un type de stimulation,
- les régresseurs de nuisance basse-fréquence modélisant les composantes de dérive du signal BOLD dues à l'aliasing des signaux cardiaques et respiratoires,

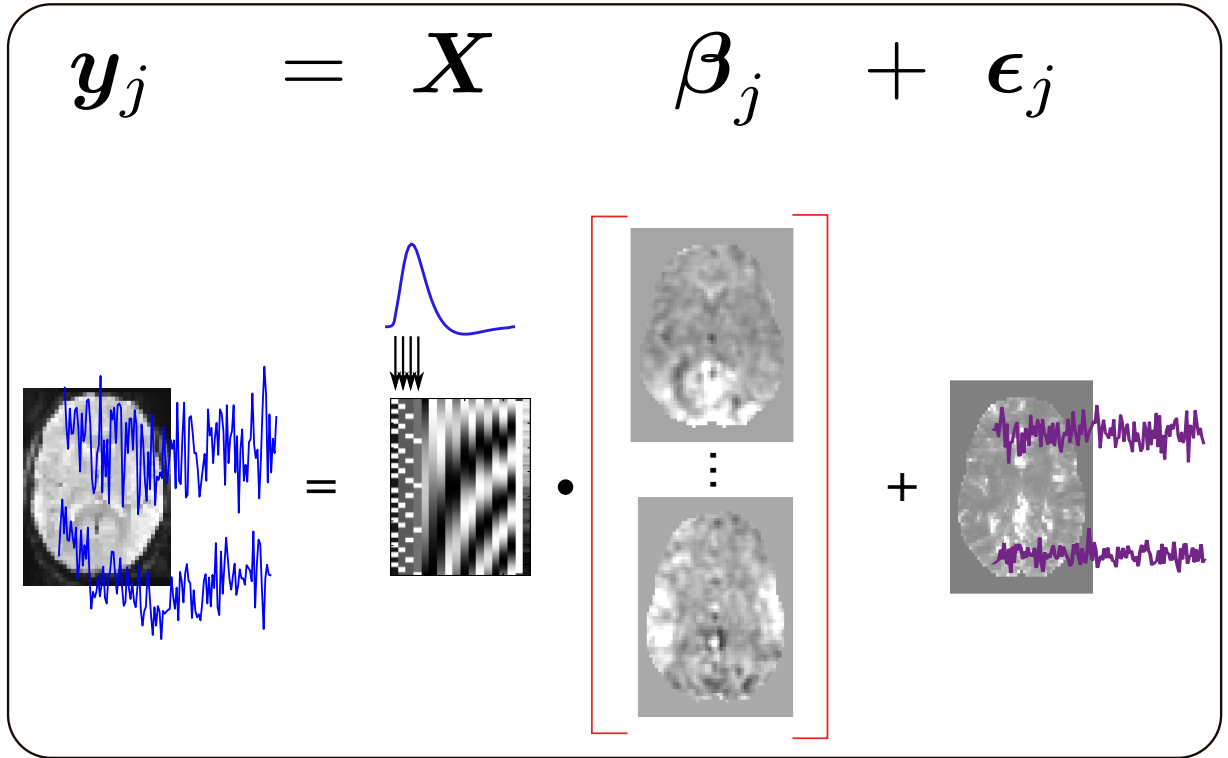


FIGURE 4.3 – Principe de modélisation des données avec le GLM.

- les régresseurs de mouvements, issus de la correction de mouvements qui permettent de potentiellement capturer des signaux corrélés aux mouvements n'ayant pas été correctement filtrés lors des pré-traitements,
- le régresseur constant, capturant la moyenne du signal.

La Fig. 4.3 illustre la modélisation des données via le GLM et permet de mieux visualiser les différents variables du modèle.

Le modèle direct sur lequel se fonde le GLM est un système *linéaire temps-invariant*. En effet, les différentes composantes du signal sont supposées s'additionner et les propriétés dynamiques du signal sont considérées invariantes au cours du temps. Ainsi, les régresseurs d'intérêt ou régresseurs stimulus-induits, qui effectuent la relation entre la stimulation et le signal, sont construits comme la convolution de la fonction de stimulation (entrée du système) avec la réponse impulsionnelle du système. En l'occurrence, on utilise la fonction de réponse hémodynamique (*Hemodynamic Response Function* : HRF), définie comme la réponse se produisant dans un voxel du cerveau, suite à la présentation d'un stimulus. La fonction la plus classiquement utilisée est issue d'un ajustement d'une différence de fonctions gamma lors d'un protocole visuel [Boynton 1996] et a été introduite dans le logiciel SPM. Cette HRF, dite « canonique », est représentée en Fig. 4.4.

La Fig. 4.5 schématise la façon dont le régresseur associé à une condition expérimentale donnée est construit, en utilisant la HRF canonique.

Le GLM repose ainsi sur l'hypothèse que la fonction de réponse hémodynamique est invariante spatialement dans tout le cerveau, ce qui est une hypothèse très forte et peu réaliste, comme nous le verrons par la suite. Les paramètres inconnus β_j sont estimés par des techniques du maximum de vraisemblance. L'analyse statistique de premier niveau, ou analyse

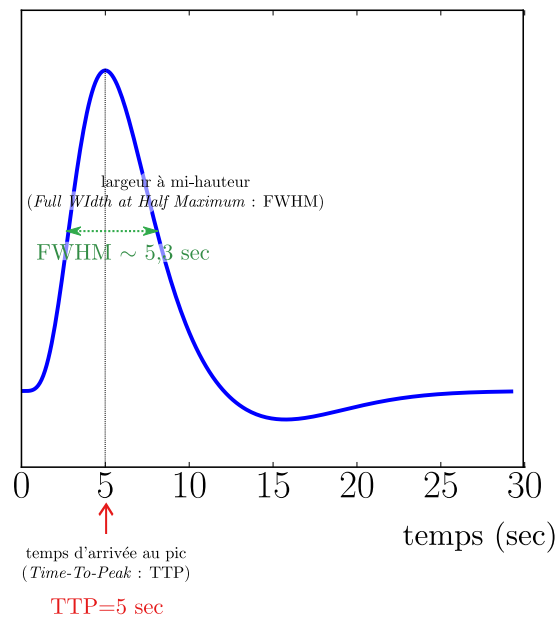


FIGURE 4.4 – La fonction de réponse hémodynamique (HRF) canonique telle qu'elle est utilisée classiquement dans le logiciel SPM, avec un pic à 5 sec, une largeur à mi-hauteur de 5.3 sec et un *undershoot* à 15.3 sec.

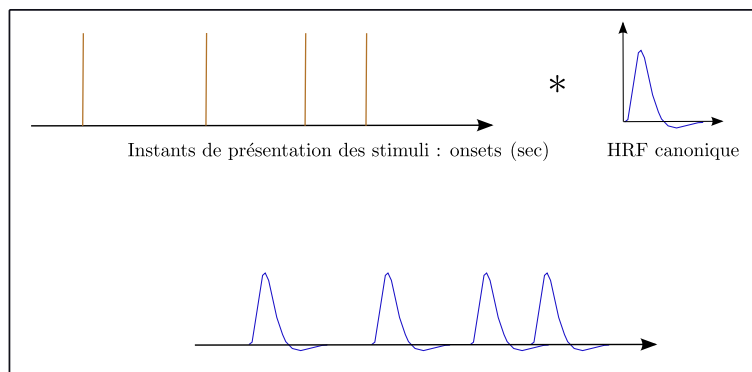


FIGURE 4.5 – La construction d'un régresseur associé à une condition expérimentale donnée, dans le cadre d'un paradigme événementiel. Si l'on associe un seul régresseur à chaque condition expérimentale et que l'on considère que la fonction de réponse hémodynamique est proche de la forme canonique, un régresseur associée à une condition donnée est construit comme la convolution de la fonction de stimulation (instants de présentation des stimuli correspondant à la condition donnée, ou *onsets* en anglais) à cette HRF. On obtient le régresseur présenté dans la partie inférieure de la figure

intra-sujet, a pour objectif de déterminer l'importance de la contribution de chaque variable explicative \mathbf{X}_p à la variable observée \mathbf{y}_j : ceci revient à évaluer l'importance du paramètre β_j^p associé à \mathbf{X}_p , et à savoir s'il diffère significativement de zéro ou non.

Dans le cadre du modèle GLM, on ajoute souvent dans la matrice de dessins \mathbf{X} un régresseur correspondant à la valeur moyenne du signal (régresseur constant, consistant en un vecteur colonne comprenant uniquement des 1). Le terme ε_j correspond à l'erreur résiduelle c'est-à-dire à la partie des données non expliquée par le modèle.

Dans la formulation basique du modèle, les erreurs en un voxel donné j sont considérées comme indépendantes et identiquement distribuées suivant une loi gaussienne : $\varepsilon_j \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_j^2 \mathbf{I}_N)$, mais la variance de l'erreur varie spatialement.

Estimation des paramètres du modèle

Les paramètres $\{\beta_j\}$ sont estimés au sens des moindres carrés, c'est-à-dire de façon à minimiser la somme des erreurs au carré $\sum_{i=1}^N \varepsilon_i^2$. L'expression de $\hat{\beta}_j$ s'écrit alors :

$$\hat{\beta}_j = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y}_j \quad (4.3)$$

L'estimateur par les moindres carrés ordinaires correspond au meilleur estimateur linéaire non biaisé, étant donné les trois hypothèses suivantes : (i) les erreurs sont indépendantes et identiquement distribuées, (ii) les régresseurs sont indépendants des erreurs, déterministes et connus et (iii) aucun régresseur n'est une transformation linéaire des autres régresseurs. L'estimateur $\hat{\beta}_j$ du paramètre β_j suit une loi normale, centrée sur β_j et de matrice de covariance $\sigma_j^2 (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$: $\hat{\beta}_j \sim \mathcal{N}(\beta_j, \sigma_j^2 (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1})$.

4.2.1.2 Les tests d'hypothèse

Une fois les paramètres estimés, il faut tout d'abord formuler clairement la question à laquelle on souhaite obtenir une réponse dans le cadre de l'étude menée. On formule ainsi une hypothèse nulle, dépendant de la question cognitive posée, que l'on va chercher à rejeter. Plusieurs types de questions peuvent être posées :

- On peut vouloir identifier les voxels qui répondent de manière significative à une condition expérimentale m donnée, dans ce cas seul le paramètre β_j^m associé à cette condition m sera utilisé pour formuler l'hypothèse nulle, qui s'écrit : $H_0 : \beta_j^m = 0$. Les voxels pour lesquels cette hypothèse nulle sera rejetée seront considérés comme « actifs » pour cette condition.
- On peut aussi vouloir comparer entre elles les parts de variations du signal induites par les différentes conditions expérimentales, c'est-à-dire par exemple comparer l'activation induite par une stimulation de type A à l'activation résultant d'une stimulation de type B . On utilise alors une combinaison linéaire des paramètres associés aux différentes conditions : $\beta_j^A - \beta_j^B$ et l'hypothèse nulle s'écrit : $H_0 : \beta_j^A = \beta_j^B$. La question posée revient à chercher les voxels pour lesquels la condition expérimentale de type A induit une activation significativement supérieure à l'activation induite par la condition de type B . Pour comparer de la sorte l'amplitude de la réponse associée à différentes conditions expérimentales, on définit des « contrastes » d'intérêt : un contraste correspond à une combinaison linéaire de paramètres : $\sum_{m=1}^M c_j \beta_j^m = \mathbf{c}^T \boldsymbol{\beta}_j$ avec $\sum_{m=1}^M c_m = 0$.

Une fois l'hypothèse nulle formulée, on cherche à identifier les voxels pour lesquels cette hypothèse nulle peut être rejetée. Pour cela, on choisit une statistique, la plus adaptée aux données : par exemple, si l'on considère comme plausible l'hypothèse d'une distribution normale des effets β_j , on peut utiliser la statistique de Student.

La statistique de Student se construit de la manière suivante :

$$T_j = \frac{\mathbf{c}^T \hat{\beta}_j}{\sigma(\mathbf{c}^T \hat{\beta}_j)},$$

avec $\sigma(\mathbf{c}^T \hat{\beta}_j) = \sqrt{\mathbf{c}^T \hat{\sigma}_j^2 (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}$.

$\hat{\sigma}_j^2$ désigne l'estimateur de la variance du bruit σ_j^2 au voxel j :

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{\|\hat{\varepsilon}_j\|^2}{N - P} = \frac{\|\mathbf{y}_j - \hat{\mathbf{y}}_j\|^2}{N - P} = \frac{\|\mathbf{y}_j - \mathbf{X} \hat{\beta}_j\|^2}{N - P} \quad (4.4)$$

$\frac{(N-P)\hat{\sigma}_j^2}{\sigma_j^2}$ s'exprime ainsi comme la somme des carrés de N variables aléatoires suivant une loi normale centrée réduite, d'où $\frac{(N-P)\hat{\sigma}_j^2}{\sigma_j^2} \sim \chi_{N-P}^2$ (loi du Khi-deux à $(N - P)$ degrés de liberté).

Par ailleurs, comme l'estimateur de chaque paramètre β_j suit une loi normale, la combinaison linéaire de plusieurs paramètres $\mathbf{c}^T \beta_j$ suit également une loi normale :

$\mathbf{c}^T \hat{\beta}_j \sim \mathcal{N}(\mathbf{c}^T \beta_j, \sigma_j^2 (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1})$. La grandeur $\frac{\mathbf{c}^T (\hat{\beta}_j - \beta_j)}{\sqrt{\mathbf{c}^T \hat{\sigma}_j^2 (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}}$ est donc distribuée selon une loi normale centrée réduite. Ainsi, la grandeur T_j suit une loi de Student à $(N - P)$ degrés de liberté.

Pour tester l'hypothèse nulle, on calcule la probabilité, sous l'hypothèse nulle, que la valeur de la statistique T observée soit supérieure à un certain seuil T_α que l'on choisit. Ce seuil permet de contrôler le taux de faux positifs, c'est-à-dire pour chaque voxel, la probabilité que le voxel soit considéré comme actif à la sortie du test, alors qu'il ne l'est pas en réalité. Cette probabilité est appelée p-valeur, et se calcule de la manière suivante :

$$P_{val} = p(T > T_{obs} | H_0). \quad (4.5)$$

En pratique, on choisit une valeur seuil T_α grande, ou, de manière équivalente, une probabilité-seuil² α petite ($\alpha = 0.001$ par exemple). On définit α de la manière suivante :

$$\alpha = p(T > T_\alpha | H_0) \quad (4.6)$$

Les voxels considérés comme actifs sont ceux dont la valeur de T est supérieure à T_α , ou, de manière équivalente, ceux dont la p-valeur est inférieure à α . En effet, dans ce cas, la valeur de T observée a une faible probabilité d'appartenir à une distribution de Student centrée sur zéro, ce qui revient à rejeter l'hypothèse nulle. Ce lien est représenté sur la Fig. 4.6. Sur l'exemple présenté, la valeur de T calculée est alors supérieure à la valeur T_α , ce qui assure le rejet de l'hypothèse nulle.

En pratique, plusieurs régresseurs sont fréquemment associés à chaque condition expérimentale : comme nous l'expliquons au paragraphe 4.3.1 ci-dessous, la HRF canonique, sa dérivée première et seconde sont souvent utilisées. Dans ce cas, on utilise en général pour construire

2. Cette probabilité-seuil est appelée «risque de première espèce».

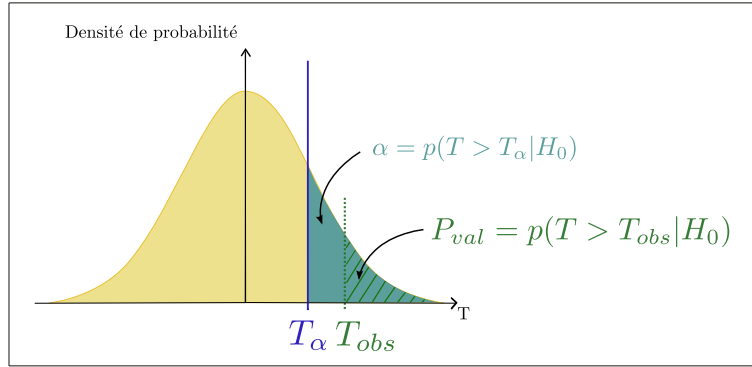


FIGURE 4.6 – **Représentation schématique du lien entre la valeur de T calculée T_{obs} et la P -valeur P_{val} .** Nous avons représenté en beige la distribution censée être suivie par la valeur de T calculée depuis les observations, T_{obs} , lorsque l'hypothèse nulle est respectée : une loi de Student à $N - P$ degrés de liberté, centrée sur 0. Le trait en vert (pointillés) indique l'emplacement de T_{obs} et la P -valeur correspond à la zone indiquée en hachures vertes. La valeur seuil T_α choisie est indiquée par un trait bleu, la probabilité-seuil correspondante α étant représentée en bleu (aire sous la courbe). Ici, $T_{obs} > T_\alpha$ (de manière équivalente $P_{val} < \alpha$, l'hypothèse nulle est donc rejetée.)

la statistique T le paramètre associé au régresseur lié à la HRF canonique, en supposant que ce paramètre reflète l'amplitude de la réponse, les autres étant supposés capturer plutôt des décalages du TTP et de la FWHM. Cependant, si l'on veut tester l'influence des régresseurs associés aux dérivées pour expliquer les variations du signal IRMf, on peut utiliser un test de Fisher (test F) [Price 1997]. Ce test est également utilisé lorsqu'on veut par exemple identifier les régions cérébrales «activées» par au moins l'un des conditions expérimentales, ou l'un des régresseurs définis. L'hypothèse nulle correspondante est alors : $H_0 : \beta_j^{m=1} = \beta_j^{m=1} = \dots = \beta_j^{m=M}$, dans le cas où le paradigme comprend M conditions, avec un régresseur défini par condition.

Le problème des comparaisons multiples

Ainsi, nous avons vu dans le paragraphe précédent que la carte d'activation sur l'ensemble du cerveau est obtenue en appliquant un test statistique en chaque voxel, afin de déterminer s'il est activé ou non. En pratique, au niveau du cerveau, plusieurs milliers de tests statistiques sont donc effectués simultanément et le problème des comparaisons multiples apparaît alors³. En déclarant comme «activé» chaque voxel j pour lequel $T_j > T_\alpha$, avec $\alpha = p(T > T_\alpha | H_0)$ (cf. paragraphe précédent, Eq. 4.6), il est possible de voir apparaître en moyenne αJ voxels, J désignant le nombre de voxels d'une volume de recherche. Parmi ces voxels, il en est un certain nombre qui sont considérés comme «activés» à la suite du test statistique, alors qu'ils ne le sont pas en réalité : il s'agit des voxels dits «Faux Positifs» (FP). Inversement, des voxels considérés comme non activés alors qu'il le sont en réalité sont des «Faux Négatifs» (FN). Les différents cas de figure que l'on peut rencontrer suite à un test statistique sont regroupés dans la Table

3. Ce problème des comparaisons multiples reste d'actualité lorsqu'on étudie non plus le cerveau entier, mais par exemple une région donnée du cerveau.

TABLE 4.2 – Les résultats possibles lors de la mesure de la validité intrinsèque d'un test statistique.

		Vérité	
		Positif	Négatif
Décision	Positif	Vrai positif (VP)	Faux Positif (FP)
	Négatif	Faux Négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)

Afin d'éviter l'apparition de ces faux positifs, une méthode de correction pour le problème des comparaisons multiples est nécessaire. Cette correction ne peut pas être effectuée via la méthode de Bonferroni⁴ qui est trop conservative, c'est-à-dire qu'elle ne permet de rejeter que très rarement l'hypothèse nulle. Dans le logiciel SPM, la méthode de correction choisie repose sur la théorie des champs aléatoires gaussiens (*Random Field Theory* : RFT) [Worsley 1994, Worsley 1995]. Cette théorie se fonde sur l'hypothèse que la carte statistique peut être représentée par un champ aléatoire gaussien continu et stationnaire, dont il est possible de calculer la caractéristique d'Euler. Elle repose notamment sur les deux hypothèses suivantes :

- Les erreurs peuvent former un réseau qui peut raisonnablement être modélisé comme un champ aléatoire sous-jacent avec une distribution gaussienne multivariée ;
- ces champs d'erreur sont continus et possèdent une fonction d'autocorrélation doublement différentiable.

L'application du lissage spatial lors des pré-traitements est particulièrement importante au niveau de cette étape de seuillage des cartes d'activation : le lissage impose en effet une structure spatiale artificielle aux données, assurant que les voxels soient gaussienement corrélés entre eux. Outre un lissage spatial important, un certain nombre de conditions doivent être remplies pour valider l'utilisation de la RFT [Nichols 2003] : le modèle linéaire général doit notamment être correctement spécifié, de manière à ce que les erreurs soient effectivement gaussiennes. De plus, la correction RFT doit s'effectuer pour des seuils statistiques T_α élevés, ce qui limite la puissance de la méthode.

D'autres méthodes de correction pour les comparaisons multiples, telles que la correction par *False Discovery Rate* [Nichols 2003], ont été développées.

En outre, pour corriger des comparaisons multiples au niveau d'un groupe de sujets, des méthodes s'appuyant sur une calibration de la statistique [Nichols 2002, Mériaux 2006b] ont également été proposées. Nous y reviendrons au paragraphe 4.2.7.

4.2.1.3 Les améliorations du GLM qui ont un impact sur la détection d'activations

Habituellement, on ajoute également à la matrice de dessin des régresseurs modélisant différents facteurs de perturbation du signal, notamment plusieurs facteurs physiologiques tels que la respiration, le rythme cardiaque ou encore les mouvements des yeux, qui induisent une

4. La méthode de correction des comparaisons multiples consiste simplement à diviser la probabilité-seuil α par le nombre de voxels, en supposant l'indépendance à travers les voxels.

dérive basse fréquence dans le signal mesuré. On utilise par exemple comme régresseurs les fonctions cosinus d'une base discrète.

La prise en compte de la variabilité hémodynamique pour améliorer la détection d'activations.

La formulation initiale du modèle GLM ([Friston 1994]) consiste à détecter les zones cérébrales activées selon la procédure décrite ci-dessus, sans aucune étape d'estimation de l'hémodynamique. Cette procédure peut s'avérer inadaptée lorsque la forme de la réponse hémodynamique diffère de la version canonique : l'ajustement du modèles aux données est alors moins bon et les performances du GLM en terme de détection d'activation sont amoindries. Plusieurs études ont mis en évidence les différences importantes qui peuvent exister au niveau des formes de réponse hémodynamique entre différents sujets et entre régions cérébrales pour un sujet donné [Aguirre 1998, Handwerker 2004, Neumann 2003]. Il est donc apparu nécessaire de prendre en compte cette variabilité hémodynamique afin de détecter de manière plus précise les zones activées.

Estimation d'une fonction de réponse caractéristique du sujet.

Une première solution à ce problème a consisté à évaluer de manière empirique (par moyennage fenêtré des signaux BOLD) une fonction de réponse hémodynamique par sujet, en utilisant de simples tâches visuelles ou motrices auxquelles le sujet est soumis en plus du protocole expérimental en cours. Cette HRF est injectée dans le GLM à la place de la fonction de réponse canonique et permet d'améliorer la sensibilité statistique au niveau du sujet ([Aguirre 1998, Ciuciu 2002]). Néanmoins, cette approche nécessite d'acquérir plus de données et surtout, elle ne permet pas de capturer les différences de réponse hémodynamique qui peuvent exister au sein d'un même sujet entre la région utilisée pour évaluer la réponse hémodynamique caractéristique du sujet et les régions d'intérêt pour l'expérience menée.

Ajout de régresseurs dans le GLM.

Des extensions du GLM ont ainsi été développées pour pouvoir mieux prendre en compte les fluctuations spatiales du profil hémodynamique à travers les voxels. L'introduction de plusieurs régresseurs par condition dans la formulation du GLM permet notamment de modéliser différentes formes de réponse impulsionnelle au niveau du voxel et d'améliorer les résultats de détection d'activation. Au lieu d'utiliser une unique fonction représentant la réponse hémodynamique, un ensemble de fonctions de base peuvent en effet servir à la construction de chaque régresseur. Nous détaillons cet aspect dans la sous-section 4.3, présentant les méthodes classiques d'estimation de la HRF.

L'apport des modèles non paramétriques.

Enfin, il faut citer les modèles non paramétriques qui ne présupposent aucune forme connue pour la HRF. Ces modèles sont essentiellement performants dans le cadre de l'estimation de l'hémodynamique, mais ils peuvent également être utilisés pour détecter des activations cérébrales [Marrelec 2003]. Cependant, pour pouvoir modéliser une forme précise de la HRF, ces modèles nécessitent l'estimation d'un grand nombre de paramètres, ce qui réduit le nombre de degrés de liberté dans les tests statistiques permettant d'identifier les voxels activés. Les résultats de détection d'activation souffrent conséquemment d'une perte importante de sensibilité statistique. L'utilisation de ce type de modèle n'est donc pas particulièrement adaptée

lorsque l'on cherche à identifier de façon robuste les zones cérébrales activées en réponse à des stimuli donnés.

La prise en compte de l'auto-corrélation temporelle dans les données.

Dans sa formulation initiale, le modèle GLM ne prend pas en compte la corrélation temporelle qui peut exister dans les résidus. Cette auto-corrélation peut provenir par exemple d'artefacts de mouvements résiduels qui n'ont pas été pris en compte lors des pré-traitements des images. Si on ne la modélise pas, l'auto-corrélation temporelle peut impacter l'estimation de la variance du bruit, ce qui affecte les statistiques construites et donc les résultats de détection d'activation basés sur ces statistiques. L'une des premières méthodes de modélisation de cette auto-corrélation a été proposée par Woolrich et al., via un modèle AR [Woolrich 2001].

Egalement, une approche très utilisée est la méthode de pré-blanchiment des données qui consiste à estimer l'auto-corrélation intrinsèque des résidus puis à l'utiliser comme filtre sur les données et le modèle. Cela permet de se ramener au GLM initial supposant des résidus indépendants et identiquement distribués, dont les paramètres sont estimés via les Moindres Carrés Ordinaires. En pratique, on considère un modèle de bruit amélioré pour les résidus :

$$\varepsilon \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma^2 \Sigma)$$

L'auto-corrélation intrinsèque Σ est estimée en modélisant ses composants via une procédure de maximum de vraisemblance restreint (*Restricted Maximum Likelihood*). Le GLM est ensuite ré-écrit en utilisant un filtre \mathbf{W} construit de façon à ce que le bruit devienne sphérique :

$$\mathbf{WY} = \mathbf{WX}\beta + \mathbf{W}\Sigma\varepsilon \quad (4.7)$$

En prenant $\mathbf{W} = \Sigma^{-1/2}$, les résidus sont alors indépendants et identiquement distribués : $\mathbf{W}\Sigma\varepsilon \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_N)$. On dit que les données sont pré-blanchies.

Le lecteur pourra se référer au papier de S. MONTI [Monti 2011] pour un état de l'art plus complet sur les méthodes permettant de prendre en compte cette corrélation temporelle.

Le modèle linéaire généralisé a été présenté dans cette section selon sa formulation utilisant les statistiques classiques, mais on peut également modéliser les données avec le GLM en adoptant une approche bayésienne, qui présente un certain nombre d'avantages, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

4.2.2 L'intérêt des approches bayésiennes

Malgré les différentes améliorations apportées au GLM, l'approche classique au sein de laquelle il a été développé initialement présente un certain nombre de limitations intrinsèques. En effet, on peut noter que l'approche ne permet pas d'effectuer des études de spécialisation fonctionnelle complètes : lorsque l'hypothèse nulle est rejetée, le voxel correspondant est considéré comme activé, mais dans le cas contraire il n'est pas possible de conclure qu'aucune activation ne s'est produite. Ainsi, on ne peut pas identifier une région donnée comme répondant à une condition mais pas à une autre. De même, l'approche standard consistant à traiter les voxels de manière indépendante et à lisser les données pour introduire de la corrélation spatiale n'est pas toujours adaptée. La corrélation introduite est en effet artificielle et peut induire en erreur quant à l'étendue spatiale des activations obtenues, comme nous l'avons expliqué en Section 4.1.5 décrivant le lissage spatial comme pré-traitement.

Ainsi, pour contourner ces différentes limitations des approches classiques, le formalisme bayésien peut apporter des solutions. Nous indiquons très succinctement les principales différences entre les approches classiques et les approches bayésiennes dans le paragraphe ci-dessous.

4.2.2.1 Approches classiques vs approches bayésiennes

Pour estimer les paramètres $\boldsymbol{\theta} = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N]^T$ d'un modèle de la forme

$$\mathbf{y} = \psi(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{b}),$$

on peut se placer soit dans un cadre d'estimation classique, soit dans un cadre d'estimation bayésien. Ici, $\mathbf{y} = [y_1, y_2, \dots, y_N]^T$ correspond aux données observées, ψ est une fonction déterministe et \mathbf{b} désigne le vecteur de bruit. Sans perte de généralité, on considère dans la suite que le vecteur \mathbf{y} est aléatoire continu (on pourrait tout aussi bien se placer dans le cas discret).

L'approche statistique classique, dite aussi approche fréquentiste

Dans le cadre des approches fréquentistes, les paramètres $\boldsymbol{\theta}$ du modèle sont inconnus mais supposés déterministes donc constants. Le bruit \mathbf{b} est en revanche traité comme un vecteur aléatoire de loi connue et permet de calculer la distribution des données conditionnellement aux valeurs des paramètres $\boldsymbol{\theta}$. La fonction \mathcal{L} , qui attribue au vecteur de paramètres la probabilité d'observer les données \mathbf{y} sachant les valeurs des paramètres $\boldsymbol{\theta}$, est la vraisemblance :

$$\mathcal{L} : \boldsymbol{\theta} \mapsto \mathcal{L}(\mathbf{y}; \boldsymbol{\theta}) = f_{\mathbf{Y}|\boldsymbol{\theta}}(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}),$$

De cette vraisemblance, on dérive un estimateur. En général, on cherche la valeur des paramètres qui maximise la probabilité d'observer les données réellement mesurées. On parle donc d'estimateur du «Maximum de Vraisemblance» (MV), qui s'écrit :

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}^{MV} = \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} \mathcal{L}(\mathbf{y}; \boldsymbol{\theta}) \quad (4.8)$$

Cet estimateur est non biaisé mais possède une grande variance. Une façon de pallier ce problème est de se placer dans un cadre bayésien. Le principe général est d'injecter dans le modèle une information *a priori* concernant les paramètres, de façon à ce que la variance de l'estimateur utilisé soit diminuée par rapport à l'estimateur du MV dans le cadre classique : on joue pour cela sur le compromis entre biais et variance d'un estimateur, comme nous l'expliquons dans le paragraphe ci-dessous.

L'inférence bayésienne

Dans le cadre des approches bayésiennes, les paramètres ne sont plus considérés comme des valeurs fixes inconnues, mais comme des variables aléatoires, dont on veut structurer la distribution en prenant en compte des connaissances *a priori* que l'on a sur ces paramètres. On définit pour cela des lois *a priori* pour la distribution de chaque paramètre du modèle. Un modèle est également choisi pour le bruit, permettant de calculer la vraisemblance $p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\theta})$. En utilisant le théorème de Bayes, on peut exprimer la loi jointe des paramètres sachant les données en fonction de la vraisemblance et des lois *a priori* choisies (regroupées sous la notation $p(\boldsymbol{\theta})$), à une constante près correspondant à la densité marginale des données $p(\mathbf{Y})$:

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}) = \frac{p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta})}{p(\mathbf{Y})} \quad (4.9)$$

L'estimation au sens du maximum *a posteriori* (*MAP*) consiste à rechercher la valeur «la plus probable» du vecteur des paramètres θ compte tenu des observations en maximisant la vraisemblance *a posteriori*. Comme $p(\mathbf{y})$ est indépendant de θ , cet estimateur s'écrit :

$$\begin{aligned}\hat{\theta}^{MAP} &= \arg \max_{\theta} p(\theta | \mathbf{Y}) \\ &= \arg \max_{\theta} [p(\mathbf{Y} | \theta) p(\theta)]\end{aligned}\quad (4.10)$$

Cet estimateur, comme tous les estimateurs bayésiens, est biaisé, mais l'introduction de biais permet de réduire la variance, par rapport à l'estimateur par maximum de vraisemblance (cf. Eq. 4.8).

Lorsque la loi jointe présentée en Eq. 4.9 est trop complexe pour être calculée analytiquement, il est nécessaire de faire appel à des stratégies particulières d'inférence des paramètres. Ainsi, pour pallier cette complexité, il est possible d'avoir recours à l'utilisation de méthodes de simulation pour générer des échantillons de variables aléatoires suivant la distribution jointe *a posteriori*. Les algorithmes de Monte Carlo par chaîne de MARKOV (MCMC) sont les plus couramment utilisés. L'estimateur de la moyenne *a posteriori* (*MP*), couramment calculé dans les algorithmes MCMC, correspond à la moyenne de la distribution *a posteriori* : c'est l'estimateur qui minimise l'erreur en moyenne quadratique parmi tous les estimateurs. Il s'écrit :

$$\begin{aligned}\hat{\theta}^{MP} &= E[\theta | \mathbf{Y}] \\ &= \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \theta^{(k)},\end{aligned}\quad (4.11)$$

avec $\{\theta^{(k)}\}_{k=1:K}$ l'ensemble des échantillons MCMC tirés dans la loi *a posteriori* $p(\theta | \mathbf{Y})$.

Les estimateurs *MAP* et *MP* sont tous les deux utilisés dans le cadre du modèle JDE que nous présentons dans le chapitre suivant.

Dans la formulation classique du GLM, les *p*-valeurs calculées au niveau des tests statistiques (cf. Section 4.2.1.1 ci-dessus) donnent une indication sur la probabilité d'observation des données lorsque l'hypothèse nulle est vérifiée, c'est-à-dire en l'absence d'activation. En effet, la valeur de T calculée est une fonction des données : on écrira $T = \phi(\mathbf{Y})$, pour indiquer ce lien.

En revanche, au sein de la formulation bayésienne du GLM, on peut calculer la distribution de probabilité des paramètres reflétant l'activation (β_j , cf. Section 4.2.1.1) étant donné les données observées. Pour une condition m donnée, on calcule $p(\beta_j^m | \mathbf{Y}_j) \propto p(\mathbf{Y}_j | \beta_j^m) p(\beta_j^m)$. Ainsi, Friston et Penny [Friston 2003] ont mis au point un modèle hiérarchique, qualifié de bayésien « empirique », au sein duquel les lois *a priori* sont issues des données. Ce formalisme permet de calculer des cartes de probabilité *a posteriori* (*Posterior Probability Maps* : PPM) qui indiquent, pour chaque voxel j et chaque condition expérimentale m , la probabilité que l'amplitude de la réponse correspondant à un stimulus donné soit supérieure à un certain seuil, connaissant les données observées :

$$p(\beta_j^m | \mathbf{Y}_j) = p(\beta_j^m > \gamma | \mathbf{Y}_j) \quad (4.12)$$

On appellera cette probabilité, « probabilité *a posteriori* ». Le seuil γ , appelé seuil d'activation, est choisi par l'utilisateur et correspond en général à 5 % du signal moyen calculé sur l'ensemble du cerveau : il s'agit de la taille d'effet et que l'on juge pertinente physiologiquement.

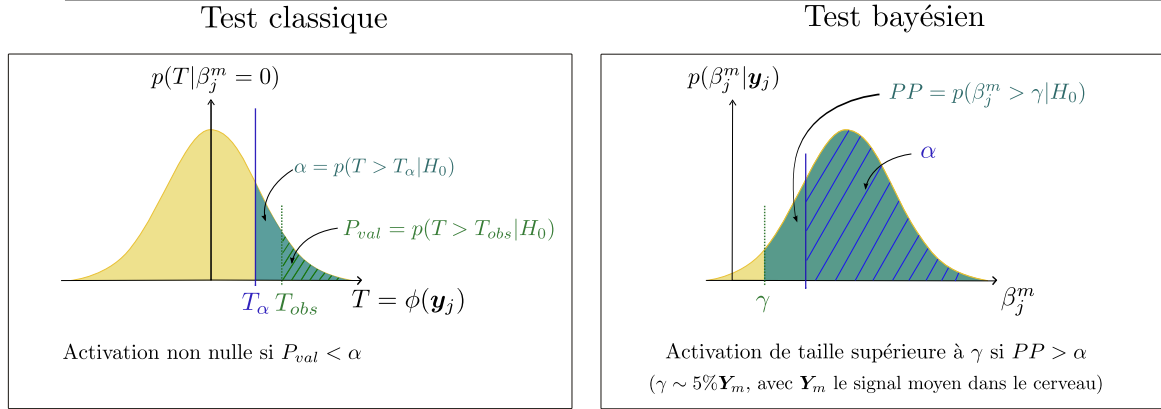


FIGURE 4.7 – Schéma illustrant les différences entre un test classique (à gauche) et un test bayésien (à droite). Dans le cas d'un test de Student, les cartes statistiques obtenues dans le cadre classique (*Statistical Parametric Maps*) indiquent pour chaque voxel la probabilité d'observer une valeur de statistique de Student (T) supérieure à la valeur observée, sous l'hypothèse nulle ($H_0 : \beta_j^m = 0$). Dans le cadre bayésien, les cartes statistiques obtenues représentent la probabilité *a posteriori* (notation PP sur le schéma) que l'amplitude de la réponse associée à une condition donnée (ou à un contraste dans le cas général) soit supérieure à un seuil γ , choisi par l'utilisateur. Dans les deux cas, les cartes statistiques peuvent être seuillées avec un seuil ici dénoté α .

Pour qu'un voxel soit considéré comme activé, il faut que cette probabilité *a posteriori* soit suffisamment grande : en général on choisit un seuil α de 95 %. La PPM est alors seuillée : on ne conserve que les voxels pour lesquels $p(\beta_j^m > \gamma | \mathbf{Y}_j) > \alpha$. Ainsi, les cartes de probabilité *a posteriori* indiquent les activations plus grandes qu'une taille d'effet donné, tandis que les cartes statistiques obtenues avec l'approche classique (*Statistical Parametric Maps* : SPMs) présentent les voxels pour lesquelles l'hypothèse nulle a été rejetée, c'est-à-dire les voxels avec des activations non nulles. La Fig. 4.7 illustre la différence entre un test classique (construction des SPMs) et un test bayésien (construction des PPMs).

Les PPM peuvent permettre d'identifier une région donnée comme répondant au-dessus d'un certain seuil à un stimulus donné, mais ne répondant pas de la même manière pour un autre type de stimulus. Egalement, le cadre bayésien permet d'incorporer des *a priori* spatiaux afin de prendre en compte dans le modèle la corrélation spatiale entre les voxels : c'est le cas notamment des travaux de Penny et al. [Penny 2005], qui ont proposé un modèle dit « complètement » bayésien⁵ et introduit des *a priori* spatiaux sur les coefficients β du GLM. Ce type de modèle propose une approche multivariée dans le sens où les voxels ne sont plus considérés complètement indépendamment : on parle de modèle *régularisé spatialement*. On peut également citer les travaux de Woolrich et al. [Woolrich 2005], qui ont développé un modèle de mélange spatial en utilisant un champ de MARKOV aléatoire discret comme *a priori* sur les labels d'activation des voxels (voxels activés ou non-activés).

Le lecteur pourra se référer au chapitre 17 du livre « *Human Brain Function* » [Ashburner 2003] pour un état de l'art plus détaillé concernant les différences entre les approches classiques et bayésiennes d'analyse des images fonctionnelles, dans le cadre de la détection d'activations.

5. Par opposition à un modèle bayésien « empirique », les lois *a priori* ne sont pas tirées des données, mais fixées.

4.2.3 Les méthodes d'analyse au niveau du groupe de sujets

Pour évaluer la réponse à une condition expérimentale ou à un contraste au niveau d'un groupe de sujets, l'étape suivant l'analyse au niveau intra-sujet est l'analyse dite de « second niveau », réalisée sur l'ensemble des sujets. Nous présentons dans cette partie les approches les plus fréquemment utilisées pour analyser les données d'IRMf au niveau d'un groupe de sujets.

4.2.4 L'analyse de groupe à effets fixes (FFX)

L'analyse de groupe dite à « effets fixes » (FFX) consiste à traiter les données provenant de différents sujets comme s'il s'agissait des différentes sessions acquises pour un sujet unique. Les séries temporelles sont concaténées les unes à la suite des autres, sans prendre en compte la variabilité inter-sujet, de la même manière que la variabilité inter-session n'est en général pas prise en compte. En effet, la variance du bruit est considérée constante à travers les sujets. Pour un sujet i et au voxel j , le modèle s'écrit :

$$\mathbf{y}_{j,i} = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}_{j,i} + \boldsymbol{\varepsilon}_{j,i} \quad (4.13)$$

avec $\mathbf{y}_{j,i}$ les signaux temporels observés, \mathbf{X}_i la matrice de dessin expérimental et $\boldsymbol{\beta}_{j,i} = [\beta_{j,i}^1, \dots, \beta_{j,i}^P]$ les effets BOLD associés aux P régresseurs de la matrice de dessin, pour le sujet i et le voxel j . On notera $\boldsymbol{\beta}_i$ l'ensemble des paramètres associés au sujet i . La notation $\boldsymbol{\varepsilon}_{j,i}$ désigne le bruit, également pour chaque sujet i et chaque voxel j .

En concaténant les données provenant des n sujets du groupe étudié, le modèle s'écrit de la manière suivante :

$$\begin{pmatrix} \mathbf{y}_1 \\ \mathbf{y}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{y}_n \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \mathbf{X}_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \mathbf{X}_n \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta}_1 \\ \boldsymbol{\beta}_2 \\ \vdots \\ \boldsymbol{\beta}_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \boldsymbol{\varepsilon}_1 \\ \boldsymbol{\varepsilon}_2 \\ \vdots \\ \boldsymbol{\varepsilon}_n \end{pmatrix} \quad (4.14)$$

Avec ce modèle, les paramètres $\hat{\boldsymbol{\beta}}_i$ estimés pour le sujet i sont les mêmes que ceux de l'analyse intra-sujet. Pour tester s'il existe un effet de groupe apparaissant en réponse à une condition donnée, on définit un contraste englobant l'ensemble des sujets. L'hypothèse nulle s'écrit de la manière suivante :

$$H_0 : \forall i, \quad \boldsymbol{\beta}_i = 0 \quad (4.15)$$

En pratique, la question posée est donc de savoir s'il existe un effet chez au moins l'un des sujets du groupe. La Fig. 4.8 présente le principe d'une analyse de groupe à effets fixes. L'inconvénient majeur de cette approche est que les résultats du test sont alors spécifiques aux groupes de sujets étudiés et ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population.

4.2.5 L'analyse de groupe dites «à effets aléatoires» (RFX)

Pour pouvoir généraliser les résultats d'un test statistique mené sur un groupe de sujets à l'ensemble de la population d'intérêt, on utilise souvent un modèle dit à « effets aléatoires ». Ce modèle de groupe prend en entrée les effets individuels estimés lors de l'analyse de premier niveau menée sur chaque sujet pour estimer un effet de groupe. Les effets $\hat{\boldsymbol{\beta}}_i$ estimés au premier

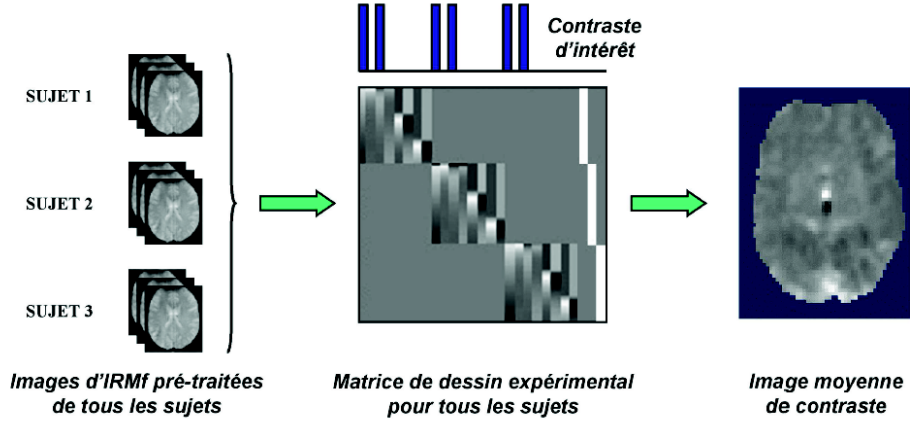


FIGURE 4.8 – Illustration des différentes étapes d'une analyse de groupe à effets fixes. On voit que le contraste défini au niveau du groupe englobe tous les sujets. Cette figure est extraite de la thèse de Sébastien MÉRIAUX [Mériaux 2007]

niveau sont donc considérés comme étant les vrais effets : $\hat{\beta}_i = \beta_i, \forall i$. Le modèle s'écrit de la manière suivante :

$$\beta_i = V_i \beta_G + \eta_i, \quad (4.16)$$

Comme précédemment, les effets BOLD associés aux P régresseurs de la matrice de dessin sont notés $\beta_{j,i} = [\beta_{j,i}^1, \dots, \beta_{j,i}^P]$, β_i correspondant à l'ensemble des paramètres associés au sujet i . Ces paramètres β_i sont reliés au vecteur β_G via la matrice V_i .

Dans le cadre du modèle à effets aléatoires tel que défini dans le logiciel SPM, la variabilité intra-sujet est négligée [Nichols 2002] : on considère soit que cette variabilité est très petite par rapport à la variabilité inter-individus, soit que la variance est la même entre les sujets (modèle homoscédastique).

Lorsque la matrice V_i est composée de régresseurs constants égaux à 1, le paramètre d'effet estimé correspond alors simplement à l'effet moyen sur la population. En pratique, on cherche alors à tester l'hypothèse nulle suivante :

$$H_0 : \beta_G = 0 \quad (4.17)$$

On effectue en général un test T ou F , comme au premier niveau. Dans le cas d'un test T , la statistique de Student est calculée de la manière suivante, en chaque voxel j :

$$T_j = \frac{\sqrt{n(n-1)}\bar{\beta}_j}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\hat{\beta}_{j,i} - \bar{\beta}_j)^2}}, \quad (4.18)$$

avec $\bar{\beta}$ la moyenne empirique de l'effet à travers les sujets :

$$\bar{\beta}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{\beta}_{j,i}$$

Sous l'hypothèse nulle, et en supposant que les effets estimés sont distribués identiquement et normalement à travers les sujets, cette statistique suit une distribution de Student à $n - 1$ degrés de liberté. On peut alors calculer une p-valeur associée, utilisée ensuite pour seuiller la carte statistique et identifier les voxels considérés comme activés, de la même manière que lors de l'analyse intra-sujet.

4.2.6 L'analyse de groupe à effets mixtes (MFX)

Pour prendre en compte à la fois la variabilité intra-sujet et la variabilité inter-sujets, une approche plus générale a été développée, dénommée analyse à effets mixtes (MFX) [Friston 2002a, Woolrich 2004a, Mériaux 2006b, Mériaux 2006a]. Il s'agit d'un modèle hiérarchique à deux niveaux, qui s'écrit de la manière suivante, en un voxel donné j :

$$\begin{cases} \mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}_i + \varepsilon_i, \\ \boldsymbol{\beta}_i = \mathbf{V}_i \boldsymbol{\beta}_G + \boldsymbol{\eta}_i \end{cases} \quad (4.19)$$

Le premier niveau hiérarchique de l'Eq. (4.19) correspond au GLM intra-sujet en Eq. (4.2) appliqué au sujet k , tandis que le second niveau modélise un effet au niveau de la population comme la somme pondérée des effets des différents sujets regroupés dans le vecteur $\boldsymbol{\beta}_G$. Le problème est d'estimer conjointement ces deux niveaux de hiérarchie et donc de modéliser la densité de l'effet de la population sachant les données des n sujets : $p(\boldsymbol{\beta}_G | \mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_n)$. Il n'existe pas de solution analytique et des solutions approchantes ont été développées : estimation itérative alternée des deux niveaux hiérarchiques [Friston 2002b], échantillonnage stochastique [Woolrich 2004b] ou par permutation [Roche 2007b].

Il faut également noter l'existence d'approches multi-sujets développées dans un cadre bayésien. Par exemple, l'approche de Xu et al. [Xu 2009] consiste en un modèle spatial hiérarchique au niveau multi-sujets, permettant de prendre en compte la variabilité des activations entre les sujets. Des mélanges spatiaux sont utilisés pour modéliser *a priori* la probabilité qu'un sujet compris dans la population étudiée présente une activation, en un voxel donné.

Il faut noter que lorsque l'hypothèse d'une distribution normale des effets au sein de la population n'est pas réaliste, le test de Student paramétrique habituellement utilisé est alors sous-optimal du point de vue de la sensibilité (détection des faux positifs) et se trouve également biaisé en spécificité (contrôle des faux positifs).

Tout d'abord, pour améliorer la sensibilité, d'autres choix de statistiques peuvent s'avérer nécessaire. Il s'agit d'avoir recours à des statistiques «robustes» on peut avoir recours par exemple à une statistique du signe ou à la statistique de Wilcoxon [Wilcoxon 1945].

Ensuite, quelle que soit la statistique utilisée, il peut également être judicieux d'utiliser une méthode de calibration de la statistique, via un mécanisme de permutations impliquant toutes les observations et permettant de contrôler exactement la spécificité [Holmes 1996], sous des hypothèses minimales. Les tests de permutation non-paramétriques sont aussi puissants que les tests paramétriques les plus puissants lorsque les hypothèses sous-jacentes à ces derniers sont vérifiées, et surtout, ils permettent de résoudre de façon exacte le problème des comparaisons multiples, contrairement aux techniques paramétriques fondées sur la théorie des champs aléatoires gaussiens (cf. paragraphe 4.2.1.2). Nous présentons succinctement le principe de ces tests non-paramétriques par permutations.

4.2.7 Comparaisons multiples par permutations au niveau d'un groupe de sujets

La statistique choisie est tout d'abord calibrée par permutations à partir des effets intra-sujet⁶. On peut par exemple utiliser une permutation de signes des effets $\{\hat{\boldsymbol{\beta}}_1, \dots, \hat{\boldsymbol{\beta}}_n\}$ estimés

6. Pour la rédaction de ce paragraphe, nous nous sommes basés sur les travaux de thèse de Sébastien MÉRIAUX [Mériaux 2007].

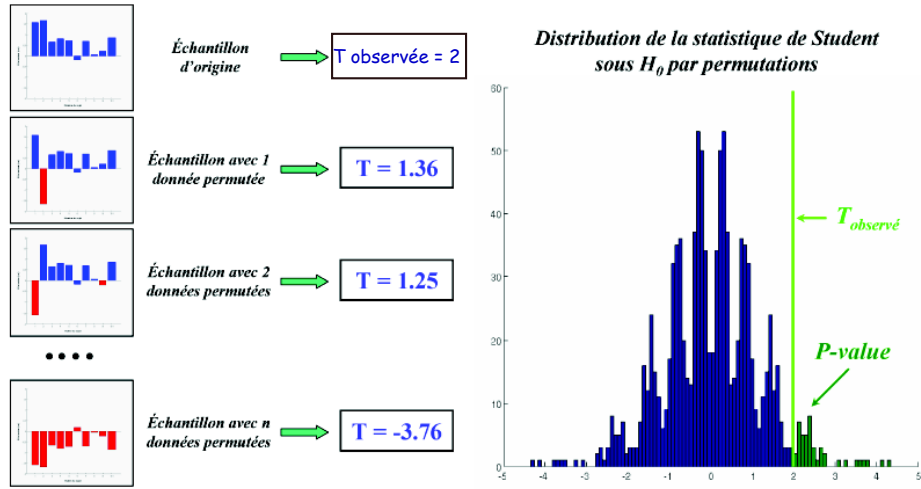


FIGURE 4.9 – Illustration du principe de la calibration d'une statistique par permutations (ici le statistique de Student a été utilisée). Cette figure a été adaptée de la thèse de Sébastien MÉRIAUX [Mériaux 2007]

au niveau d'un groupe de n sujets [Nichols 2002, Good 2005, Mériaux 2006b]. Si l'on suppose (i) que ces effets sont distribués indépendamment et identiquement de manière symétrique autour de l'effet moyen de la population β_G et (ii) que l'effet moyen de la population est nul (cf. Eq. 4.17), il est alors possible de modifier arbitrairement les signes des effets estimés, sans modifier la distribution conjointe de tous les effets estimés. La statistique est alors calibrée en effectuant les 2^n permutations de signes possibles au niveau de la population : on considère l'histogramme de l'ensemble des valeurs de statistique calculées pour chaque permutation. La p-valeur correspondante est calculée en positionnant la valeur de la statistique observée sur cet histogramme, comme l'illustre la Fig. 4.9. Le test de permutation ainsi réalisé est exact, sa sensibilité étant limitée par le nombre de permutations possibles (ainsi, l'erreur statistique sur la p-valeur p a pour écart-type $\sqrt{(p - p^2)/n}$).

Pour effectuer la correction pour les comparaisons multiples, on calibre de la même manière le maximum des statistiques sur le volume de recherche : à chaque permutation, on obtient ainsi la valeur $T_{max} = \max T_j, \forall j \in \mathcal{M}$, \mathcal{M} correspondant au volume de recherche. La p-valeur identifiable sur l'histogramme des T_{max} est alors corrigée des comparaisons multiples, au niveau du voxel.

De façon analogue, il est possible d'utiliser la statistique de la taille des clusters, un cluster étant défini comme un ensemble connexe de voxels dont la p-valeur est inférieure au risque de première espèce choisi par le statisticien. À chaque cluster peut être associé un niveau de significativité fonction de sa taille, en comparant celle-ci à la distribution par permutations de la statistique S_{max} , qui correspond à la taille de la plus grande régions détectée [Bullmore 1999, Nichols 2003, Mériaux 2006b]. La p-valeur correspondante est alors corrigée au niveau du cluster. Dans cette thèse, nous avons systématiquement effectué les corrections pour les comparaisons multiples en utilisant des tests non paramétriques développés dans la toolbox DISTANCE de SPM5 [Mériaux 2006b, Roche 2007b] de SPM5.

4.3 Les outils d'estimation de l'hémodynamique

L'une des plus anciennes et des plus frustrées méthodes d'extraction de la forme de la réponse hémodynamique consiste simplement à moyenner les signaux temporels acquis après la présentation d'un stimulus donné, en chaque voxel (approche de *selective averaging* [Dale 1997]). Cette opération de moyennage s'effectuant par un fenêtrage correspondant à la taille de la HRF (habituellement 25 secondes), cette approche se limite au cas des paradigmes événementiels lents où les HRF successives ne se chevauchent pas. Différentes approches ont été développées pour estimer de manière plus précise la HRF, en particulier dans le cas d'un paradigme événementiel rapide où les différentes réponses à des conditions expérimentales peuvent se superposer.

4.3.1 Les approches paramétriques

Dans le cadre des approches paramétriques, un petit nombre de paramètres est utilisé pour modéliser la forme de la réponse hémodynamique. Ainsi, un exemple d'approche paramétrique consiste à ajuster les signaux temporels à une fonction donnée. Une fonction gamma⁷ à trois paramètres [Boynton 1996, Dale 1997] (amplitude du pic, temps d'arrivée au pic, instant où l'amplitude commence à augmenter après la présentation du stimulus) a été initialement proposée et a servi par la suite à définir la forme de la réponse hémodynamique [Friston 1998a]. Nombreuses sont les études qui estiment la HRF en ajustant les paramètres de cette fonction, ou d'une combinaison linéaire de fonctions de ce type [Cohen 1997, Miezin 2000, Lindquist 2009], avec par exemple un 4^e paramètre pour autoriser plus de flexibilité de l'amplitude, comme [Neumann 2003].

Dans le cadre du GLM classique, on utilise souvent la HRF canonique, ainsi que sa dérivée temporelle et/ou sa dérivée par rapport au paramètre de dispersion [Friston 1998a, Henson 2002] pour construire les régresseurs du modèle et introduire de la flexibilité autour de la HRF canonique. Dans ce cas, on peut extraire dans un voxel donné une forme de HRF paramétrique, calculée de la manière suivante :

$$\hat{\mathbf{h}} = \hat{\beta}_{j,1}\mathbf{h}_c + \hat{\beta}_{j,2}\mathbf{h}'_c + \hat{\beta}_{j,3}\mathbf{h}''_c, \quad (4.20)$$

\mathbf{h}_c correspondant à la HRF canonique et les paramètres β_1 , β_2 et β_3 étant respectivement associés aux régresseurs \mathbf{h}_c , \mathbf{h}'_c , \mathbf{h}''_c . Une forme proche de cette équation, avec seulement la HRF et sa dérivée temporelle, a été utilisée dans [Badillo 2013] pour extraire une forme de HRF lorsque le GLM sert de modèle intra-sujet (les résultats correspondants sont présentés au chapitre 6).

4.3.2 Les approches semi-paramétriques

Il est également possible d'utiliser une base de fonctions, permettant d'assurer une plus grande flexibilité d'estimation de la HRF, alors modélisée comme une combinaison pondérée de ces fonctions. Ces fonctions de base peuvent par exemple consister en des fonctions cosinus [Zarahn 2002], des gaussiennes [Rajapakse 1998] ou encore des fonctions «spline»⁸

7. Fonction du type : $f : x \mapsto f(x) = A \frac{x^{\alpha-1} \beta^\alpha \exp^{-\beta x}}{\Gamma(\alpha)}$, avec Γ la fonction gamma servant de paramètre de normalisation.

8. Une spline est une fonction définie par morceaux avec des polynômes, une spline d'ordre k étant \mathcal{C}^k par morceaux.

[Genovese 2000]. Elles peuvent aussi être calculées en utilisant une analyse en composantes principales sur un ensemble de réponses hémodynamiques physiologiquement plausibles [Aguirre 1998, Woolrich 2004b]. La base de fonctions ainsi obtenue peut notamment être utilisée dans le cadre d'études cliniques : on peut citer par exemple les travaux de Liao [Liao 2002] dont la base de fonction a été spécifiquement mise en place pour pouvoir prendre en compte des délais d'activation importants en réponse à une stimulation. Cependant, des restrictions sur les formes de la réponse hémodynamique potentiellement obtenues doivent être mises en place, afin d'éviter les formes non plausibles physiologiquement [Henson 2002, Calhoun 2004, Woolrich 2004b]. Le lecteur pourra se référer à [Steffener 2010] et [Lindquist 2009] pour un état de l'art plus détaillé concernant les approches semi-paramétriques et la façon dont les formes physiologiquement plausibles sont sélectionnées.

4.3.3 Les approches non paramétriques

Enfin, les approches les plus flexibles, c'est-à-dire qui ne présupposent aucune forme donnée de la HRF, sont les modèles d'estimation dits non-paramétriques (la forme de la HRF estimée n'étant contrôlée par aucun paramètre). Les modèles FIR (de l'anglais *Finite Impulse Response*) consistent ainsi à estimer un grand nombre de paramètres libres pour identifier les propriétés temporelles de la HRF, en chaque voxel et pour chaque type de condition expérimentale [Nielsen 1997, Glover 1999, Henson 2001]. Dans le contexte du GLM, le FIR revient à construire un régresseur pour chaque coefficient de la HRF et le modèle génératif peut alors s'écrire en faisant apparaître les indices de délais d pour chaque coefficient :

$$y_{j,n} = \sum_{m=1}^M \sum_{d=0}^D \beta_{j,d}^m x_{t-d}^m + \beta_{0,j} + b_{j,n} \quad (4.21)$$

où $m = 1, \dots, M$ indice les conditions expérimentales et $\beta_{0,j}$ est l'effet associé à la ligne de base au voxel j . Ici, $x_t^m = 1$ si l'instant t correspond à une stimulation pour la condition expérimentale m et $x_t^m = 0$ sinon. Nous pouvons faire apparaître dans cette équation les coefficients de la HRF \mathbf{h}_j au voxel j :

$$y_{j,n} = \sum_{m=1}^M \sum_{d=0}^D h_{j,d}^m x_{t-d}^m + \beta_{j,0} + b_{j,n} \quad (4.22)$$

L'estimation du modèle FIR s'effectue dans cadre du GLM classique.

Cette approche est cependant très sensible au bruit, surtout si le nombre de conditions expérimentales M est grand : dans cas le nombre d'inconnus devient grand par rapport au nombre de données disponibles. Pour pallier ce problème, des méthodes régularisant temporellement l'estimation des profils hémodynamiques ont été développées [Goutte 2000, Marrelec 2003, Ciuciu 2003]. Nous retiendrons ici une formulation du modèle génératif vectorisée de l'Eq. (4.22) concernant la HRF :

$$\forall j \in \llbracket 1; J \rrbracket, \quad \mathbf{y}_j = \sum_{m=1}^M \mathbf{X}^m \mathbf{h}_j^m + \mathbf{1}_N \beta_{0,j} + \mathbf{b}_j = \mathbb{X} \mathbf{h}_j + \mathbf{1}_N \beta_{0,j} + \mathbf{b}_j. \quad (4.23)$$

Le vecteur $\mathbf{h}_j^m = (h_{j,d\Delta t}^m)_{d=0,\dots,D}^t$ correspond à la HRF inconnue, associée à la même condition expérimentale, au voxel j et échantillonnée tous les Δt . Au voxel j , l'ensemble des HRFs

estimées s'écrit $\mathbf{h}_j = [(\mathbf{h}_j^1)^t, \dots, (\mathbf{h}_j^M)^t]^t : M \times (D + 1)$ coefficients inconnus de la HRF doivent donc être estimés. $\mathbf{X}^m = [\mathbf{x}_{t_1}^m, \dots, \mathbf{x}_{t_N}^m]^t$ est une matrice binaire de taille $N \times (D + 1)$ qui rassemble l'information portant sur les instants de présentation des stimuli de la condition m : $\mathbf{x}_{t_n}^m = (x_{t_n-d\Delta t}^m)_{0 \leq d \leq D}^t$, avec $x_{t_n-d\Delta t}^m = 1$ lorsqu'un stimulus de type m est présenté à l'instant $t_n - d\Delta t$. La matrice globale d'occurrence des stimuli s'écrit $\mathbb{X} = [\mathbf{X}^1 | \dots | \mathbf{X}^M]$. Enfin, le vecteur $\mathbf{b}_j = (b_{j,t_n})^t$ correspond au terme de bruit au voxel j , il est supposé être blanc, normalement distribué avec une variance $v_{\mathbf{b}_j}$ et indépendant des HRFs.

Dans le cadre bayésien, les approches par FIR régularisé imposent une contrainte sur la dérivée seconde de la HRF, injectée dans la matrice de covariance \mathbf{R} d'une loi normale multivariée de variance inconnue $v_{\mathbf{h}}$ [Ciuciu 2003] :

$$p(\mathbf{h}_j^m | v_{h^m}) \propto \exp\left\{-\frac{1}{2v_{h^m}}(\mathbf{h}_j^{mT})\mathbf{R}^{-1}\mathbf{h}_j^m\right\}, \quad \forall j = 1 : J \quad (4.24)$$

où $\mathbf{R}^{-1} = \mathbf{D}_2^t \mathbf{D}_2$, avec \mathbf{D}_2 la matrice des différences finies d'ordre 2. L'ajustement de ce modèle FIR régularisé peut être menée par le calcul du MAP. Comme l'*a priori* et la vraisemblance sont gaussiennes, l'estimateur est explicite :

$$\hat{\mathbf{h}}_j^{MAP} = \left(\frac{(\mathbb{X}^T \mathbb{X})^{-1}}{\sigma_j^2} + \frac{\mathbf{R}^{-1}}{v_{\mathbf{h}}} \right)^{-1} \mathbb{X}^T (\mathbf{y}_j - \beta_{0,j}) \quad (4.25)$$

Dans les premiers développements du modèle FIR, pour chaque HRF associée à une condition m donnée, un coefficient représentant l'amplitude de la HRF était estimé en chaque point temporel d'acquisition suivant la présentation d'un stimulus de type m . Le pas d'échantillonnage est dans ce cas égal au pas d'acquisition des données (TR), ce qui limite la précision d'estimation. Par la suite, des généralisations du modèle ont été développées de façon à estimer la HRF sur une grille temporelle plus fine, c'est-à-dire avec un pas d'échantillonnage Δt petit que le TR [Ciuciu 2003]. Il faut noter par ailleurs que l'estimation de la HRF est potentiellement plus robuste lorsque le paradigme expérimental considéré est *asynchrone*, c'est-à-dire que les instants de présentation des stimuli ne sont pas synchronisés avec les instants d'acquisition, avec un ISI⁹ inférieur au TR . En effet, on peut alors estimer plus facilement les différentes parties de la HRF, une plus grande variabilité du signal étant capturée lors de l'acquisition des données.

Cette approche RFIR est bien adaptée lorsque plusieurs stimuli expérimentaux induisent une activité dans les mêmes régions cérébrales. Dans ce cas, on peut étudier avec le RFIR la dynamique temporelle de la réponse associée à chaque condition.

Nous avons présenté dans ce chapitre les méthodes de détection d'activation et d'estimation de l'hémodynamique par rapport auxquelles l'approche JDE, utilisée dans cette thèse, peut être comparée. Concernant la détection d'activation, nous nous sommes focalisés sur les méthodes permettant de détecter des aires cérébrales activées en réponse à un paradigme expérimental explicitement incorporé dans le modèle d'analyse des données. Toutefois, nous pouvons mentionner des travaux élégants analysant des données évoquées sans connaissance du paradigme expérimental [Karahanoğlu 2013]. Dans cette étude, les événements de stimulations sont modélisés par un signal d'«innovation» clairsemé (*sparse innovation signal*), dont la convolution avec une HRF obtenue par linéarisation du modèle du ballon [Khalidov 2011]

9. *Inter-Stimuli Interval* : temps séparant la présentation de deux stimuli consécutifs.

génère le signal stimulus-induit. En outre, une régularisation temporelle est imposée par variation totale sur le signal stimulus-induit et une régularisation spatiale est introduite par une norme- $\ell_{(2,1)}$. Notons que le filtre hémodynamique est implicite dans cette approche alors que dans le cadre du modèle JDE, nous nous intéressons plutôt à une caractérisation explicite de la HRF, de façon à pouvoir en extraire des caractéristiques liés à la dynamique de l’activité cérébrale.

Dans le chapitre suivant, nous présentons l’état de l’art de l’approche JDE sur laquelle se sont fondées les développements méthodologiques mis en place durant cette thèse.

L'approche de Détection-Estimation conjointe : état de l'art et contexte scientifique

Le chapitre précédent se focalisait sur les méthodes habituellement utilisées pour traiter et analyser les données recueillies durant un protocole d'activation fonctionnelle. Les deux objectifs principaux de telles études sont la détection des aires cérébrales activées lors d'un protocole d'activation fonctionnelle d'une part, et l'estimation de l'hémodynamique d'autre part. La plupart des approches utilisées effectuent ces deux tâches de manière séparée, bien qu'elles soient interdépendantes. Ce constat est à l'origine du développement de l'approche de Détection-Estimation conjointe, que nous désignerons par la suite en utilisant l'abréviation « JDE », de l'anglais *Joint Detection Estimation*.

Dans ce chapitre, nous synthétisons les différents travaux réalisés autour de cette approche depuis une dizaine d'années, sous la direction de Philippe CIUCIU. Les développements méthodologiques réalisés durant cette thèse sont également justifiés et replacés dans le contexte de la détection-estimation conjointe.

5.1 Les enjeux de la méthode

Le fait de traiter conjointement les problèmes de détection et d'estimation peut permettre d'améliorer les performances des deux tâches (cet aspect sera discuté au chapitre 6, où nous verrons que l'amélioration conjointe des performances dépend en pratique des régions cérébrales étudiées). Comme nous l'avons vu au chapitre 4, la détection des aires activées est d'autant meilleure que le modèle de HRF utilisé est précis et pertinent, et inversement une estimation robuste de l'hémodynamique n'est possible que dans les régions où siège une activité évoquée en réponse aux stimulations.

Par ailleurs, au sein de l'approche JDE, l'hémodynamique n'est plus fixée, ni contrainte par le choix de bases de fonctions puisque l'estimation est non-paramétrique, comme dans le cas des modèles non paramétriques FIR et RFIR, présentés en Section 4.3.3 du chapitre 4. Des fluctuations temporelles locales peuvent ainsi être quantifiées de manière plus fine et moins contrainte que ne le font les méthodes paramétriques ou semi-paramétriques ([Liao 2002, Calhoun 2004, Woolrich 2004b] et [Glover 1999, Goutte 2000, Marrelec 2003, Ciuciu 2003]). Du point de vue neuroscientifique, il est très intéressant d'accéder précisément à des grandeurs qui reflètent, au travers du filtre vasculaire, l'activité neuronale sous-jacente, telles que :

- le temps d'arrivée au pic de la réponse (*Time-To-Peak* en anglais : nous utiliserons par la suite l'abréviation TTP), qui donne une indication sur la rapidité de la réponse et le délai hémodynamique ;

- la largeur à mi-hauteur de la HRF (*Full-Width at Half Maximum* en anglais : nous utiliserons par la suite l'abréviation FWHM), qui renseigne sur la durée de la réponse.

La courbe de la HRF estimée peut, par exemple, être utilisée pour évaluer de manière plus précise des délais de réponse variant entre des régions spécifiques du cerveau, comme cela peut se produire au cours de processus cognitifs complexes, mettant en jeu, par exemple, le langage (cf. chapitre 8).

On mentionne enfin la flexibilité du formalisme JDE qui permet de nombreuses extensions incorporant la prise en compte de phénomènes physiologiques particuliers. Cette flexibilité est notamment permise grâce à l'utilisation du cadre bayésien :

- Un modèle d'habituation a ainsi été développé au sein du JDE [Ciuciu 2009] prenant en compte le phénomène de suppression à la répétition qui survient lors de la présentation très rapprochée de deux stimuli consécutifs [Rabrait 2008].
- la prise en compte de phénomènes de déactivation est facilement incorporable via l'ajout d'une troisième composante dans les modèles de mélanges *a priori* sur les amplitudes d'activation [Makni 2008, Risser 2010] .
- dans le cadre d'un paradigme multi-conditions, étant donné la nature spécialisée des aires cérébrales, il apparaît que certaines conditions expérimentales n'évoquent pas d'activité dans une région donnée. Ainsi, une approche de sélection de conditions expérimentales a été développée [Bakhous 2013].
- l'approche JDE a été étendue récemment à l'analyse de données ASL (*Arterial Spin Labeling*) [Vincent 2013] afin de mieux modéliser la composante de perfusion présente dans ces données et de la dissocier de la composante BOLD.

5.2 Les choix méthodologiques

Le formalisme JDE a été initialement développé durant les travaux de thèse de Salima Makni [Makni 2005, Makni 2008], qui ont permis de positionner le modèle au sein d'un formalisme bayésien, permettant d'éviter la procédure classique par régression et tests d'hypothèse telle que celle utilisée pour le GLM (cf. chapitre 4, Section 4.2.1.1). Dans ce cadre classique, l'injection d'une flexibilité hémodynamique se fait par l'ajout de régresseurs construits à partir d'une base de fonction. La base la plus classique consiste à utiliser la HRF canonique, sa dérivée première et sa dérivée seconde. Dans un cadre non-paramétrique, les modèles FIR et RFIR utilisent une base de fonctions *sticks* où chaque coefficient de la HRF est porté par un Dirac. Ainsi, pour une condition expérimentale donnée, le signal stimulus induit est modélisé au sein de la matrice de dessin par autant de régresseurs que la taille de la base. Ceci implique deux inconvénients :

- le nombre de degrés de liberté diminue, ce qui réduit la sensibilité des tests statistiques.
- les tests statistiques sont plus difficiles à formuler, car l'effet associé à une condition expérimentale est réparti sur plusieurs régresseurs, obligeant à recourir à des tests de Fisher [Henson 2000], plus difficilement interprétables.

Pour surmonter ce problème, un premier choix méthodologique de l'approche JDE consiste à *découpler la forme et l'amplitude de la HRF*. De cette façon, l'effet associé à une condition expérimentale est porté par un seul régresseur.

En plus de ce choix structurel de modélisation, le faible rapport signal-à-bruit de données d'IRMf a motivé une agrégation locale des signaux. En effet, la forme de la réponse est supposée constante dans un espace restreint à une région cérébrale. Ainsi l'approche développée dans [Makni 2005] permet d'estimer la forme de la réponse hémodynamique de manière *multivariée*. L'étendue spatiale du support de la forme de la HRF doit respecter le compromis entre :

la reproductibilité de la HRF : l'hémodynamique est connue pour varier d'une région à l'autre du cerveau [Handwerker 2004], une région trop grande mélangerait des formes de HRF différentes.

le rapport signal sur bruit au sein de la région : l'estimation de la HRF, qui comprend un certain nombre de coefficients (de l'ordre de 30 à 40 sur 25 secondes) est en effet difficile à partir d'un seul voxel, l'agrégation de plusieurs signaux est nécessaire à une estimation robuste.

L'approche JDE est donc *régionalisée*, c'est-à-dire que le modèle s'exprime dans chaque parcelle cérébrale : il requiert ainsi une parcellisation préalable des données d'IRMf. Dans la section 5.3 ci-dessous, nous nous penchons sur le problème de la parcellisation du cortex humain au niveau d'un sujet donné et présentons la méthode de parcellisation habituellement utilisée dans le cadre de la formulation standard du modèle JDE.

Concernant la détection d'activations, l'*a priori* sur les amplitudes de la réponse au sein de JDE encode le fait que leur distribution varie suivant l'état des voxels (activé ou non activé) dans la région, ce qui conduit à l'introduction de modèles de mélanges. Pour garantir une certaine robustesse dans la ségrégation des composantes de ces mélanges, un *a priori* par mélanges Gamma-Gaussiens a été introduit dans [Makni 2008] où les amplitudes des voxels activés sont contraintes à être positives par la densité Gamma. Les amplitudes des voxels non-activés sont modélisées par une composante gaussienne centrée en zéro. Cependant, le modèle reste ici spatialement indépendant du point de vue de la détection. Dans ce même esprit de gain en robustesse, un modèle de corrélation spatiale par champ de MARKOV discret a été introduit dans [Vincent 2010], portant sur les états en évitant de recourir au lissage spatial préalable des données d'IRMf d'activation des voxels. Il s'agit, en outre, de régulariser spatialement les inconnues, classiquement appliqué, notamment pour augmenter le rapport signal sur bruit et favoriser le recouvrement des activations entre les sujets¹. Les modèles Gamma-Gaussiens *a posteriori* étant numériquement difficiles à identifier, le mélange bi-Gaussien a été préféré pour sa simplicité, la meilleure ségrégation des composantes étant alors opérée par le modèle de corrélation spatiale. En outre, l'introduction de la corrélation spatiale permet de rendre compte du fonctionnement des neurones en réseaux d'activation locaux. On veut ainsi pouvoir détecter des foyers d'activation connexes, plutôt qu'un ensemble de voxels activés isolément. Cette approche par modèles de mélanges spatiaux est en outre non-supervisée car le facteur de régularisation spatiale est estimé conjointement. Initialement effectuée par le biais d'un *path-sampling* (basé sur l'échantillonnage d'importance) pour estimer la fonction de partition du champ de MARKOV, cette approche ne permettait qu'une analyse limitée à une région. Afin d'autoriser une analyse au niveau du cerveau entier, dans des parcelles de géométrie différentes, et donc avec des fonctions de partition différentes, un schéma d'extrapolation min-max a été développé. Ce schéma permet d'évaluer très rapidement une fonction de partition

1. Ce lissage spatial présente néanmoins des inconvénients, comme par exemple celui de détruire une haute résolution spatiale d'acquisition.

donnée, associée à un régresseur donné, à partir d'un ensemble de fonctions pré-calculées sur un dictionnaire de parcelles de référence [Risser 2009b, Risser 2011].

Ces deux formulations (mélanges Gamma-Gaussiens univariés, ou mélanges spatiaux bi-Gaussiens), qui encodent deux classes (voxels activés et non-activés), peuvent être adjointes d'une troisième classe afin de modéliser de potentielles déactivations (amplitudes négatives) [Makni 2008, Risser 2010].

L'inférence au sein du JDE a été initialement opérée par méthodes de Monte-Carlo par chaînes de MARKOV (MCMC), présentée plus en détail en section 5.6.1. Cette technique étant gourmande en temps de calcul (environ 10 heures sur une seule machine), dans un souci d'optimisation algorithmique, une version par *Expectation-Maximization* variationnelle a été développée [Chaari 2011, Chaari 2013] qui diminue d'un facteur 10 les temps de calcul. Nous détaillerons cette approche au paragraphe 5.6.4. Cette extension variationnelle a en outre permis d'incorporer l'estimation de la parcellisation conjointement à la détection-estimation [Chaari 2012a], comme nous le verrons dans la section 5.7.

5.3 L'étape préliminaire au modèle : la parcellisation des données

Afin de clarifier la terminologie, une **parcellisation**² désigne ici un partitionnement de données cérébrales individuelles, idéalement dans l'espace d'acquisition natif. Au sein de chaque unité de ce partitionnement, c'est-à-dire chaque parcelle, sont garantis un ou plusieurs critères *d'homogénéité* portant sur des caractéristiques anatomiques et/ou fonctionnelles. Dans le contexte du JDE, le critère d'homogénéité est la constance des caractéristiques dynamiques de la HRF, et à plus forte raison la forme de la HRF. Plus précisément, nous désignons sous l'appellation « **parcellisation hémodynamique** » un découpage du cerveau en régions homogènes du point de vue des caractéristiques temporelles de cette réponse (TTP, FWHM...), indépendamment du niveau de réponse. Une **parcellisation « fonctionnelle »** correspond à un découpage en régions homogènes du point de vue de l'amplitude d'une réponse dont les caractéristiques temporelles sont fixées. C'est le cas des parcellisations basées sur les cartes de T-valeurs issues d'un GLM où seule la HRF canonique est modélisée. Ces cartes T sont construites en utilisant l'effet associé au régresseur lié à la HRF canonique, ce qui fait que la variabilité des caractéristiques temporelles de la réponse n'est pas prise en compte lors de la construction de la parcellisation. Nous revenons sur ce type de parcellisation dans les paragraphes suivants.

Un **atlas** est la généralisation d'un partitionnement du cerveau au niveau d'une population, dans un référentiel spatial normalisé³. De la même façon qu'une parcellisation, chaque unité de l'atlas vérifie une homogénéité anatomique et/ou fonctionnelle. Ainsi, par construction, un atlas est issu d'une inférence statistique portant sur un grand nombre de parcellisations réalisées à l'échelle individuelle. L'utilisation d'un atlas en entrée de JDE est donc moins en adéquation avec la nature intra-sujet de cette approche. En effet, JDE vise à extraire des caractéristiques fines de la réactivité du couplage neuro-vasculaire, alors que le caractère

2. Ce terme est très employé en imagerie médicale mais très peu dans les autres domaines où on emploie plutôt les termes « régionalisation » (géographie) et partition (mathématiques).

3. La nécessité d'un référentiel spatial normalisé provient de la variabilité anatomique inter-sujets du cerveau.

moyenné d'un atlas tend justement à gommer ces finesses. En d'autres termes, les résultats JDE seront plus pertinents avec une parcellisation individuelle qu'avec un atlas. Toutefois, ce dernier est bien plus interprétable, étant donné son caractère standardisé. Et si on s'intéresse à déterminer quelle est la dynamique la plus reproductible dans les régions d'un atlas donné, l'application du JDE sur un atlas fait sens.

Un bon compromis consisterait alors simplement à utiliser un alignement entre la parcellisation utilisée pour le JDE et l'atlas d'intérêt, afin de faciliter l'interprétation de la localisation des parcelles. Il est également envisageable d'utiliser l'information consolidée contenue dans un atlas en tant qu'*a priori* dans les procédures de parcellisation intra-sujet.

Atlas courants

Un des premiers atlas proposé est celui de Brodmann [Brodmann 1909], qui a identifié 52 régions cytoarchitectoniques dans le cortex (cf. chapitre 2). Cet atlas a été adapté en 3 dimensions par TALAIRACH et TOURNOUX [Talairach 1988] : il fait aujourd'hui partie des atlas les plus couramment utilisés dans la localisation corticale.

Outre celui de TALAIRACH [Talairach 1988], on peut citer, parmi les atlas les plus connus, l'atlas du MNI⁴, dont plusieurs versions ont été développées [Evans 1993, Mazziotta 2001], et l'atlas AAL⁵ [Tzourio-Mazoyer 2002]. On peut noter une particularité du *template* de TALAIRACH : pour recalcr des cerveaux provenant de différents sujets, un alignement est effectué selon les commissures antérieure et postérieure (CA/CP) du cerveau : la ligne CA-CP définit ainsi l'axe y dans le système de coordonnées 3D, la commissure antérieure en étant l'origine. La Fig. 5.1 ci-dessous présente une coupe coronale provenant de l'atlas de TALAIRACH (à gauche) et la coupe correspondante dans l'atlas MNI actuel mis à disposition dans le logiciel SPM, MNI152 (à droite). La coupe est située en $y = -4$ mm dans le repère de TALAIRACH. Les deux lignes horizontales sont situées en $z = 0.73$ mm et $z = -41$ mm, positionnées aux extrémités du *template* de TALAIRACH. La ligne verticale est située en $x = 30$ mm dans le repère de TALAIRACH. Comme on le voit en comparant la position des lignes sur les deux atlas, le *template* du MNI est légèrement plus grand que celui de TALAIRACH : le haut du cerveau est plus haut dans le cas du MNI, et les lobes temporaux sont plus bas et plus grands que dans l'atlas de TALAIRACH.

D'autres types d'atlas ont été mis au point au fil du temps, basés par exemple sur des différences de myélinisation du cortex [Smith 1907, Annese 2004, Schleicher 1999, Walters 2007]. Des parcellisations de la surface du cortex ont également été développées à partir des sillons et gyri [Cachia 2003, Perrot 2011]. Le lecteur intéressé pourra se référer à la thèse de Cédric Clouchoux [Clouchoux 2008] ou à celle de Pauline Roca [Roca 2011a] pour un état de l'art plus détaillé concernant les atlas existants et la façon dont ils ont été créés.

5.3.0.1 Parcellisation du cerveau à partir d'informations anatomiques ou fonctionnelles

Différentes parcellisations cérébrales s'appuyant uniquement sur l'information anatomique ont été proposées. Les méthodes existantes s'appuient sur les connaissances anatomiques et de connectivité [Meyer 1999, Roca 2011b], sur la géométrie des sillons [Mangin 1995, Lohmann 2000,

4. Montreal Neurological Institute.

5. *Anatomical Automatic Labeling* : l'abréviation AAL désigne à la fois le logiciel de labellisation du cerveau humain et l'atlas digital correspondant.

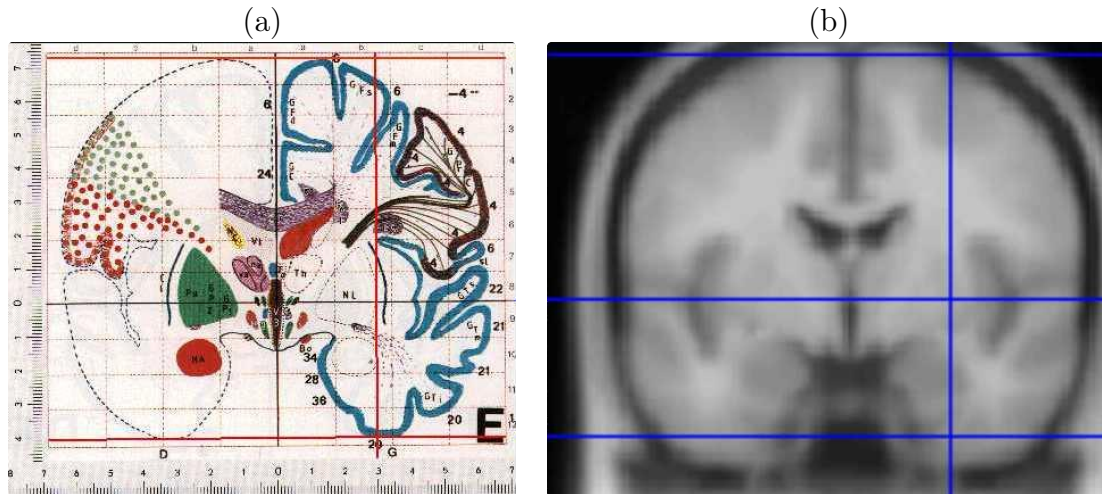


FIGURE 5.1 – Représentation d'une coupe coronale dans l'atlas de TALAIRACH et dans l'atlas du MNI : la coupe est située en $y = -4\text{mm}$ dans le repère de TALAIRACH. (a) : Coupe dans l'atlas de TALAIRACH. (b) : Coupe dans l'atlas MNI152. Cette figure provient du site Web du laboratoire CBU (*Cognition and Brain Sciences Unit*), partie intégrante du Conseil de la Recherche Médicale britannique (*Medical Research Council*) : <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>.

Tao 2001], sur l'identification sulco-gyrale [Cachia 2003] ou encore sur des atlas probabilistes [Fischl 2004, Mazziotta 1995, Thompson 1997, Joshi 2004, Ashburner 2005, De Craene 2005, Shattuck 2008, Perrot 2011]. D'autres études se sont penchées sur le problème de la parcellisation du cortex en régions fonctionnellement homogènes, qui sont plus pertinentes dans notre cas, du point de vue des hypothèses du JDE. Parmi ces parcellisations basées sur l'information fonctionnelle, on peut distinguer les approches de parcellisation dites « top-down » des approches « bottom-up ». Les approches top-down » considèrent l'ensemble du cerveau comme point de départ de la parcellisation puis utilisent les données d'imagerie pour le partitionner graduellement en sous-régions plus petites. On peut citer par exemple les travaux de Bridge et al. [Bridge 2005], qui ont utilisé l'IRM anatomique et fonctionnelle pour investiguer les frontières anatomiques et fonctionnelles des aires visuelles primaire et secondaire chez l'homme. D'autres études s'appuient sur les données de *resting-state* qui permettent de construire des cartes de connectivité fonctionnelle utilisées pour définir des aires fonctionnelles dans le cerveau [Cohen 2008, Varoquaux 2010]. En combinant les données de *resting state* et d'IRM fonctionnelle, Nelson et al. [Nelson 2010] ont également divisé le cortex pariétal latéral gauche en sous-régions dépendant de la présence ou non d'activité liée à la remémoration. Ce type d'approches se focalise sur l'existence de sous-régions spécifiques en étudiant notamment leur reproductibilité intra- et inter-sujets. étant donné la complexité et la variabilité importante du cerveau humain, il est néanmoins difficile de parcelliser l'ensemble du cerveau avec ce type d'approches. Contrairement aux approches « bottom-up », elles ne peuvent être appliquées qu'à des régions cérébrales spécifiques.

Afin d'obtenir une parcellisation de l'ensemble du cerveau sur laquelle s'appuie le modèle JDE, nous avons donc choisi d'utiliser une approche de type « bottom-up ». Ce type de méthodes se place en début d'algorithme à l'échelle du voxel : une mesure de similarité entre les voxels permet de les regrouper en régions que l'on peut à leur tour regrouper en fonction de

leur homogénéité, et ce afin de parcelliser l'ensemble du cerveau. Les approches « bottom-up » sont souvent appliquées préalablement à d'autres analyses.

L'un des premiers travaux utilisant une parcellisation de type « bottom-up » pour analyser des cartes d'activation fonctionnelle a été mené par Coulon et al. [Coulon 2000], dans le cadre d'une analyse au niveau d'un groupe de sujets. Dans cette étude, des parcelles de niveau de gris sont construites pour chaque sujet et sont ensuite utilisées pour établir un graphe de comparaison incluant tous les sujets et permettant d'identifier les activations au niveau du groupe. Les parcelles intra-sujet sont calculées en partant de chaque maximum local de la carte d'activation : une région de taille croissante est construite autour de ce maximum, jusqu'à ce qu'une région adjacente, ou un voxel non activé, soit rencontré. Des techniques de parcellisations basées sur la similarité des séries temporelles ont également été développées [Simon 2004], néanmoins les clusters définis de façon purement fonctionnelle ne sont bien définis que localement [Grill-Spector 2004]. Parmi les méthodes prenant en compte la localisation spatiale d'activation, on peut citer par exemple les travaux de Penny et al. [Penny 2003] qui ont proposé un algorithme EM permettant de modéliser la localisation des activations ainsi que l'amplitude d'activation dans chaque cluster défini. Cependant, ce modèle permet de détecter des motifs d'activation éloignés et peu nombreux. Pour parcelliser au contraire l'ensemble du cerveau, Flandin et al. [Flandin 2002] ont proposé une parcellisation selon un modèle de mélanges gaussiens, basée sur les paramètres du GLM : les données sont tout d'abord modélisées en utilisant le GLM, puis les paramètres estimés sont injectés dans l'algorithme de parcellisation. Dans [Flandin 2002], cette technique de parcellisation est utilisée pour mener une étude de groupe : le cerveau de chaque sujet est parcellisé en environ 1000 régions considérées comme fonctionnellement homogènes, puis l'analyse de groupe s'appuie sur ces parcelles. Cette méthode est cependant spécialement adaptée pour une analyse dans le cadre du GLM. De plus, bien que le critère d'agrégation soit spatio-temporel, la connexité spatiale des parcelles créées n'est pas garantie. Cette approche a été reprise et améliorée dans [Thirion 2006] afin d'optimiser l'homogénéité fonctionnelle des parcelles tout en préservant la structure de connectivité spatiale. L'approche est basée sur un algorithme de clustering spectral : les méthodes de ce type traitent le clustering des données comme un problème de partitionnement de graphe, sans faire d'hypothèses sur la forme des clusters, dont le nombre final doit être choisi par l'utilisateur. La parcellisation est effectuée dans un espace de dimensions réduites, obtenu en utilisant les valeurs propres de la matrice de similarité des données. L'approche développée par THIRION et al. [Thirion 2006] se base sur un graphe représentant les relations de voisinage spatial entre les voxels. La longueur des arêtes reflète la distance fonctionnelle séparant deux voxels, via une métrique construite avec les estimées des paramètres du GLM. Un algorithme C-means est utilisé pour clusteriser le sous-espace de dimension réduite dans lequel les données ont été placées en utilisant le graphe. Cette méthode a été validée puis intégrée à une méthode de parcellisation multi-sujets dans [Thirion 2006]⁶. Néanmoins, l'algorithme de clustering spectral présente l'inconvénient d'être moins efficace dans le cas où de nombreux clusters sont attendus pour la parcellisation finale. En pratique, les temps de calculs sont également assez élevés (de l'ordre de 40 min pour la parcellisation d'un sujet). Pour ces raisons, la méthode de parcellisation utilisée actuellement en amont de l'approche JDE standard s'appuie sur un autre type d'algorithme. Techniquement parlant, il existe un

6. Le principe de la parcellisation multi-sujets développée dans [Thirion 2006] est synthétisé au paragraphe 9.2.1.1 du chapitre 9 : une parcellisation de groupe est en effet requise en entrée de l'extension multi-sujets du JDE (cf. chapitre 9).

grand nombre d'algorithmes utilisables du moment que l'homogénéité fonctionnelle entre les séries temporelles est garantie, via le critère d'agrégation, à l'intérieur de chaque parcelle. Nous présentons la méthode de parcellisation choisie dans la sous-section suivante.

5.3.1 La parcellisation initiale habituellement utilisée dans l'approche JDE

5.3.1.1 Les caractéristiques souhaitées pour la parcellisation initiale

À ce stade, il est important d'insister sur le fait que, dans le cadre de l'approche JDE, la parcellisation des données permet principalement de modéliser différents territoires hémodynamiques : le modèle parcellique présenté en section 5.4 ci-dessous résulte en effet en l'estimation d'une HRF par parcelle. Ainsi, dans l'idéal, la parcellisation initiale fournie en entrée du modèle devrait refléter les caractéristiques dynamiques de la réponse, plutôt que la variabilité de l'amplitude de la réponse : on recherche une « **parcellisation hémodynamique** », telle qu'évoquée précédemment en début de Section 5.3. Cependant, comme nous l'avons évoqué au paragraphe 5.2, le découplage entre amplitude et forme de la réponse est un choix de modélisation des données BOLD et les deux sources de variabilité (variabilité d'amplitude de réponse et variabilité de la forme) ne peuvent pas forcément être distinguées. Ainsi, la parcellisation initialement choisie en entrée du modèle JDE est basée sur les résultats du modèle GLM ajusté aux données acquises : les cartes de T-valeurs reflétant l'activité associée aux conditions expérimentales du paradigme (ou aux contrastes étudiés) sont choisies comme caractéristiques fonctionnelles mises en entrée de l'algorithme de parcellisation. En effet, les régions les mieux parcellisées du point de vue des territoires représentatifs de la dynamique temporelle sont aussi celles qui sont activées. Les résultats de parcellisation correspondants sont présentés au chapitre 7. Dans le cas où le modèle comprend plusieurs régresseurs par condition, le paramètre associé à la HRF canonique est en général choisi pour construire les cartes T, et permet donc de parcelliser les données. Il serait également envisageable d'utiliser comme *features* en entrée de l'algorithme de parcellisation une combinaison des paramètres associés aux différents régresseurs par condition. Pour ce faire, une possibilité est de construire les cartes d'activation en utilisant tous ces paramètres, comme cela a été fait dans [Calhoun 2004].

La méthode de parcellisation choisie a été développée par l'équipe de Bertrand THIRION, suite au développement de plusieurs méthodes de parcellisation [Thyreau 2006, Thirion 2006] et correspond à une classification ascendante hiérarchique, utilisant un critère de Ward connectant seulement les voxels et clusters adjacents : la connexité spatiale des parcelles est ainsi assurée, tout en minimisant la variance intra-parcelle. Ce type d'algorithme est bien adapté dans le cas où l'on attend un grand nombre de clusters dans la parcellisation finale. Ce nombre de clusters de la parcellisation finale doit être choisi *a priori*. Nous présentons ci-dessous brièvement le principe de cette parcellisation suivant la classification hiérarchique ascendante.

5.3.1.2 La classification ascendante hiérarchique

De manière générale, l'objectif des méthodes de classification est d'organiser les données, en un ensemble de groupes, appelés aussi classes. Chaque classe doit être la plus homogène possible au sens d'un critère donné et les différentes classes doivent être les plus distinctes possibles entre elles. Dans le cadre de l'IRMf et plus particulièrement du JDE, on recherche une parcellisation, qui est un regroupement des J voxels du volume acquis en un ensemble

5.3. L'étape préliminaire au modèle : la parcellisation des données 93

de clusters. Ces clusters sont aussi appelés parcelles $\mathcal{P} = \{\mathcal{P}_1, \dots, \mathcal{P}_\gamma, \dots, \mathcal{P}_\Gamma\}$: au sein de chaque parcelle, les caractéristiques fonctionnelles $\Phi = \{\phi_1, \dots, \phi_{\mathbb{J}_\gamma}\}$ extraites précédemment des signaux BOLD sont les plus homogènes possibles. Dans un souci de concision, le terme « *feature* » sera employé par la suite en place de « *vecteur de caractéristique dynamique* », et nous considérerons ici le cas simplifié où chaque voxel est caractérisé par une unique *feature*. \mathbb{J}_γ correspond alors au nombre de voxels regroupés de la parcelle \mathcal{P}_γ : $\mathbb{J}_\gamma = \text{card}(\mathcal{P}_\gamma)$.

En pratique, il est nécessaire de définir :

- une métrique d permettant d'évaluer la distance entre deux éléments, ou *features* ϕ_j et ϕ_k ;
- une règle définissant comment appliquer cette métrique à deux ensembles de *features*.

Pour évaluer la qualité d'une parcellisation, on peut utiliser comme critère l'inertie : on calculera alors l'inertie intra-parcelle et l'inertie inter-parcelles. L'inertie $\mathcal{I}(\mathcal{P}_\gamma)$ d'une parcelle \mathcal{P}_γ mesure la concentration des éléments de la parcelle autour de son centre de gravité μ_γ (variance des éléments de la parcelle) :

$$\mathcal{I}(\mathcal{P}_\gamma) = \sum_{j \in \mathbb{J}_\gamma} d^2(\phi_j, \mu_\gamma), \quad (5.1)$$

d désignant la métrique choisie. Le centre de gravité se calcule de la manière suivante :

$$\mu_\gamma = \frac{1}{\mathbb{J}_\gamma} \sum_{j \in \mathbb{J}_\gamma} \phi_j.$$

Plus cette inertie est faible, plus la dispersion des points autour du centre de gravité de la parcelle est faible. On désigne par inertie intra-parcelle totale la somme des inerties de toutes les parcelles :

$$\mathcal{I}_{intra} = \sum_{\gamma=1}^{\Gamma} \mathcal{I}(\mathcal{P}_\gamma) = \sum_{\gamma=1}^{\Gamma} \sum_{j \in \mathbb{J}_\gamma} d^2(\phi_j, \mu_\gamma). \quad (5.2)$$

L'inertie inter-parcelles mesure l'éloignement des centres des parcelles entre elles :

$$\mathcal{I}_{inter} = \sum_{\gamma} \mathbb{J}_\gamma d^2(\mu_\gamma, \mu), \quad (5.3)$$

avec μ le centre de gravité de l'ensemble des *features* :

$$\mu = \frac{1}{J} \sum_j^J \phi_j.$$

Plus cette inertie est grande, plus les parcelles sont correctement séparées. Pour obtenir une bonne partition, il faut donc minimiser l'inertie intra-parcelle et maximiser l'inertie inter-parcelles.

Dans le cas des méthodes de classification hiérarchique, les données sont agrégées en formant des groupes emboîtés les uns dans les autres : l'organisation est hiérarchique. Le principe de base de la classification hiérarchique **ascendante** consiste à agréger progressivement les parcelles entre elles, en commençant par les plus petites pour former peu à peu de plus larges parcelles. Plus précisément, si l'on veut agglomérer des voxels possédant certaines caractéristiques, de manière à former des parcelles, on commence par considérer que chaque voxel constitue une parcelle en lui-même. On effectue plusieurs fois les étapes suivantes, jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'une seule parcelle :

- Identification de la paire de parcelles les plus proches ;
- Agrégation de ces parcelles pour en former une seule ;
- Construction en parallèle de l'arbre représentant les liens hiérarchiques, appelé dendrogramme.

Le dendrogramme contient l'historique de la classification : l'ensemble des liaisons existant entre les parcelles formées à chaque étape, ainsi que leur niveau de proximité indiquée par la hauteur des branches. La parcellisation finale correspond aux parcelles qui apparaissent une fois le dendrogramme coupé au niveau correspondant au nombre de parcelles Γ_{final} initialement choisi ou déterminé par un critère de sélection de modèle tel que le *Bayesian Information Criterion* (BIC) [Schwarz 1978] ou l'*Akaike Information Criterion* (AIC) [Akaike 1974].

La Fig. 5.2 illustre le principe de la classification hiérarchique ascendante et la construction du dendrogramme.

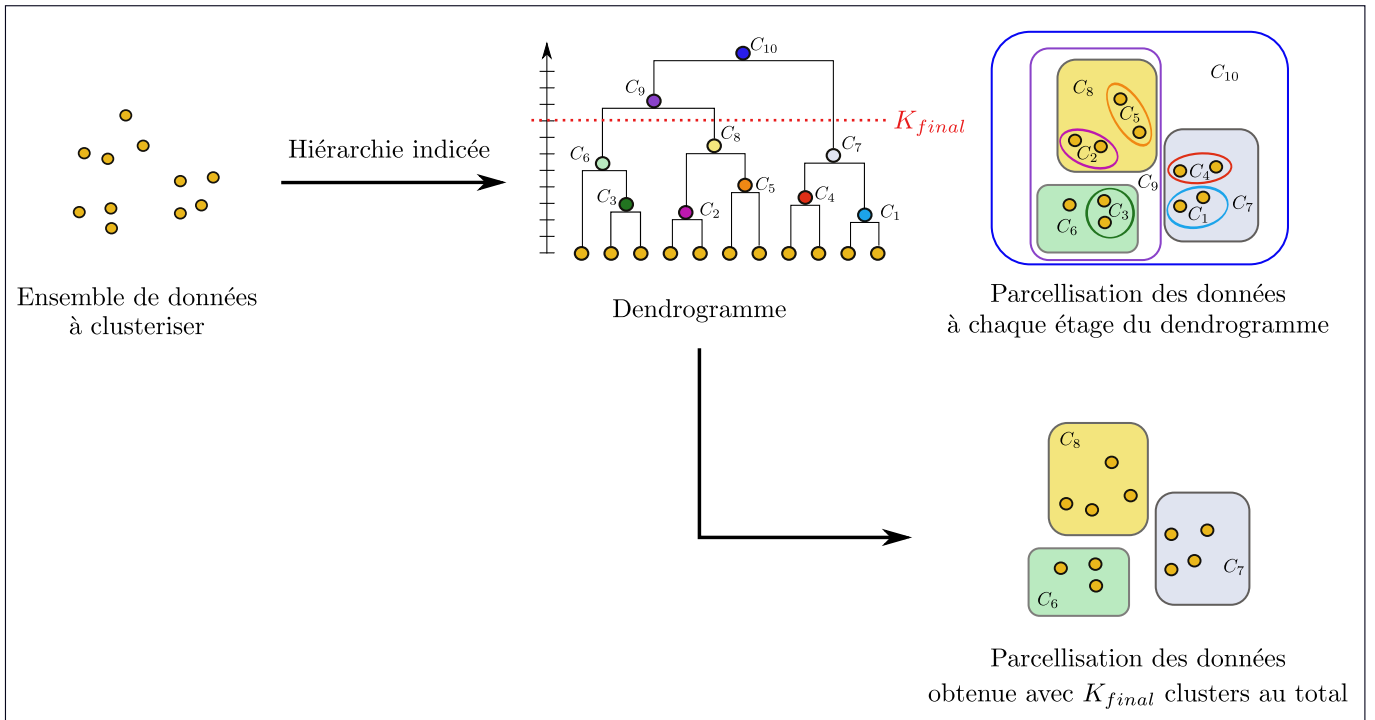


FIGURE 5.2 – Schéma représentatif des étapes génériques intervenant dans un algorithme de classification hiérarchique. Les données sont représentées comme des points oranges situés dans un espace 2D, on peut identifier chaque point à un voxel présentant certaines caractéristiques fonctionnelles. Nous nous plaçons à titre illustratif dans un cadre où la classification se fait en prenant en compte la proximité spatiale et fonctionnelle des voxels. Chaque voxel est initialement considéré comme formant une parcelle à part entière puis, suivant un critère de distance donné, les voxels présentant des similarités sont regroupés en parcelles. Les différents parcelles sont ensuite groupées entre elles suivant une mesure de similarité.

En pratique, on choisit souvent la distance euclidienne ou la distance de Mahalanobis comme métrique permettant d'évaluer la distance entre deux *features* ϕ_j et ϕ_k . Pour regrouper deux parcelles (ou une *feature* et une parcelle), on peut utiliser différentes stratégies d'agrégation. On distingue notamment les distances $d(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2)$ entre deux parcelles \mathcal{P}_1 et \mathcal{P}_2 :

- saut minimum (*single linkage*) :
 $d(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = \min(d(\phi_j, \phi_k), j \in \mathcal{P}_1, k \in \mathcal{P}_2),$
- saut maximal (*complete linkage*) :
 $d(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = \max(d(\phi_j, \phi_k), j \in \mathcal{P}_1, k \in \mathcal{P}_2),$
- saut moyen : $d(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = \frac{\sum_{j,k} d(\phi_j, \phi_k)}{\mathbb{J}_1 \cdot \mathbb{J}_2},$
- distance de Ward : $d(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = \sqrt{\frac{\mathbb{J}_1 \cdot \mathbb{J}_2}{\mathbb{J}_1 \cup \mathbb{J}_2}} d(\mu_1, \mu_2),$ avec μ_1 et μ_2 les centres de gravité des parcelles \mathcal{P}_1 et \mathcal{P}_2 , respectivement..

Parmi les algorithmes de classification hiérarchique ascendante existants, la méthode de Ward a été retenue pour effectuer la parcellisation des données préalablement à leur modélisation avec l'approche JDE.

5.3.1.3 La méthode de Ward

La méthode de Ward [Ward 1963], appelée aussi méthode de minimisation de la variance, consiste à utiliser un critère d'agrégation de minimisation de la variance intra-parcelle totale. à l'étape initiale, la métrique d choisie pour calculer la distance entre deux éléments correspond au carré de la distance euclidienne : $d(\phi_j, \phi_k) = \|\phi_j - \phi_k\|^2$. Par la suite, à chaque étape de l'algorithme, on identifie les deux parcelles \mathcal{P}_γ et \mathcal{P}_η qui, une fois agrégées, formeront une nouvelle parcelle $\mathcal{P} = \mathcal{P}_\gamma \cup \mathcal{P}_\eta$ de variance minimale parmi les paires candidates possibles. En utilisant ce critère, on définit la distance $\Delta(\mathcal{P}_\gamma, \mathcal{P}_\eta)$ comme l'augmentation de l'inertie intra-parcelle :

$$\begin{aligned} \Delta(\mathcal{P}_\gamma, \mathcal{P}_\eta) &= \sum_{j \in \mathbb{J}_\gamma \cup \mathbb{J}_\eta} \|\phi_j - \mu_{\gamma \cup \eta}\|^2 - \sum_{j \in \mathbb{J}_\gamma} \|\phi_j - \mu_\gamma\|^2 - \sum_{j \in \mathbb{J}_\eta} \|\phi_j - \mu_\eta\|^2 \\ &= \frac{\mathbb{J}_\gamma \cdot \mathbb{J}_\eta}{\mathbb{J}_\gamma \cup \mathbb{J}_\eta} \|\mu_\gamma - \mu_\eta\|^2 \end{aligned} \quad (5.4)$$

Cet algorithme présente l'avantage d'y intégrer un critère spatial de façon à ce que seuls les voxels ou parcelles connectés spatialement puissent être agrégés ensemble. Cette contrainte spatiale est imposée via une matrice de connectivité, regroupant l'information de voisinage entre voxels. En outre, le fait de n'agréger que des éléments voisins offre une grande rapidité d'exécution : une dizaine de minutes pour parcelliser le cerveau entier. Nous avons donc choisi cet algorithme pour effectuer la parcellisation initiale des données d'IRMf.

En pratique, un modèle généralisé linéaire est d'abord appliqué aux signaux acquis, puis les paramètres estimés, porteurs de l'information fonctionnelle, sont injectés dans l'algorithme afin d'être regroupés en parcelles. La contrainte spatiale assure l'obtention de parcelles connexes.

Le nombre de paramètres entrés dans l'algorithme de classification varie selon le paradigme expérimental et les régresseurs choisis pour le modèle linéaire généralisé. Par exemple, dans le cas d'un paradigme expérimental complexe comprenant de nombreuses conditions, on peut construire une matrice de dessins comprenant R régresseurs par condition. On placera alors en entrée de l'algorithme les statistiques T estimées correspondant aux régresseurs associés à la HRF canonique, et ses dérivées première et seconde, pour chaque condition. Les régresseurs associés aux dérivées basses fréquences ou aux termes constants ne seront pas récupérés, car on considère qu'ils sont porteurs d'information non pertinente sur le plan fonctionnel. Le fait de fournir à l'algorithme des cartes statistiques (cartes de T) permet de prendre en compte également l'information concernant la variance des effets pour effectuer la parcellisation. Un des inconvénients de cette méthode de parcellisation est qu'elle nécessite de choisir *a priori*

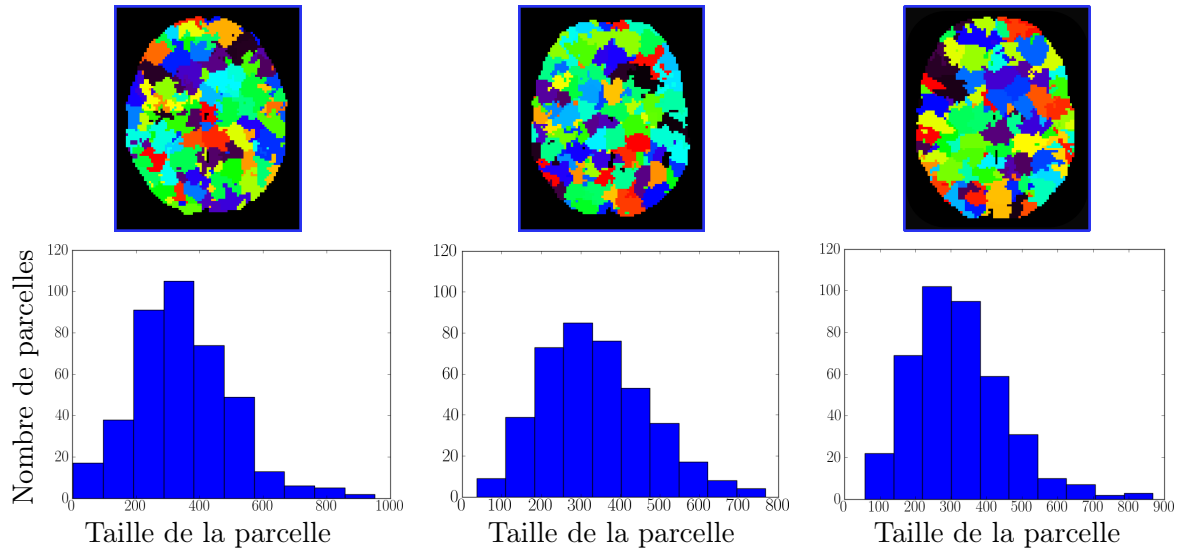


FIGURE 5.3 – Les trois parcellisations correspondant à trois sujets adultes différents, visualisées au niveau de la même coupe axiale. Chaque parcellisation comprend $\Gamma = 500$ voxels. Pour chaque sujet, l'histogramme correspondant à la distribution des tailles des parcelles est indiqué. **À gauche** : Sujet présentant une taille minimale de parcelle de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 33$ voxels, une taille de parcelle moyenne de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 358$ voxels et une taille maximale de parcelle de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 951$ voxels. **Au milieu** : Sujet présentant une taille minimale de parcelle de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 58$ voxels, une taille de parcelle moyenne de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 338$ voxels et une taille maximale de parcelle de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 767$ voxels. **À droite** : Sujet présentant une taille minimale de parcelle de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 37$ voxels, une taille de parcelle moyenne de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 321$ voxels et une taille maximale de parcelle de $Card(\mathcal{P}_{\min}) = 867$ voxels.

le nombre de clusters total de la parcellisation finale. Plus le nombre de parcelles choisi est grand, et donc plus les parcelles sont petites, plus le niveau d'homogénéité à l'intérieur de chaque parcelle est élevé. Le RSB peut cependant être alors plus faible dans une parcelle donnée, si elle contient moins de voxels activés. En pratique, si le nombre de voxels contenus dans une parcelle est trop petit, l'estimation de la HRF peut être moins précise. Ceci est particulièrement vrai dans les régions pour lesquelles aucun voxel n'est activé en réponse aux conditions expérimentales du paradigme. Afin de choisir objectivement le nombre de parcelles, des critères d'information théoriques ont été utilisés dans [Thyreau 2006]. D'après cette étude, le choix adéquat du nombre de parcelles dans tout le cerveau serait $\Gamma \approx 500$ pour une résolution spatiale de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, ce qui correspond à une taille de parcelle de quelques centaines de voxels ($\approx 2.7 \text{ cm}^3$). La Fig. 5.3 présente la parcellisation obtenue pour trois sujets différents, la coupe axiale choisie pour la visualisation étant la même. L'histogramme des tailles des parcelles est également indiqué pour chaque sujet. La forme de la distribution des tailles est plutôt stable, avec une gamme des tailles similaire entre les sujets, les parcelles de taille comprise entre 250 et 350 voxels étant les plus nombreuses. En revanche, la géométrie des parcelles varie clairement entre les sujets, comme on le voit sur les coupes axiales, ce qui correspond à la prise en compte des fluctuations locales des caractéristiques fonctionnelles, différentes chez chaque sujet.

À des fins d'illustration, nous présentons également en Fig. 5.4 des parcelles obtenues pour un sujet dans trois régions d'intérêt que nous étudierons plus précisément dans la deuxième

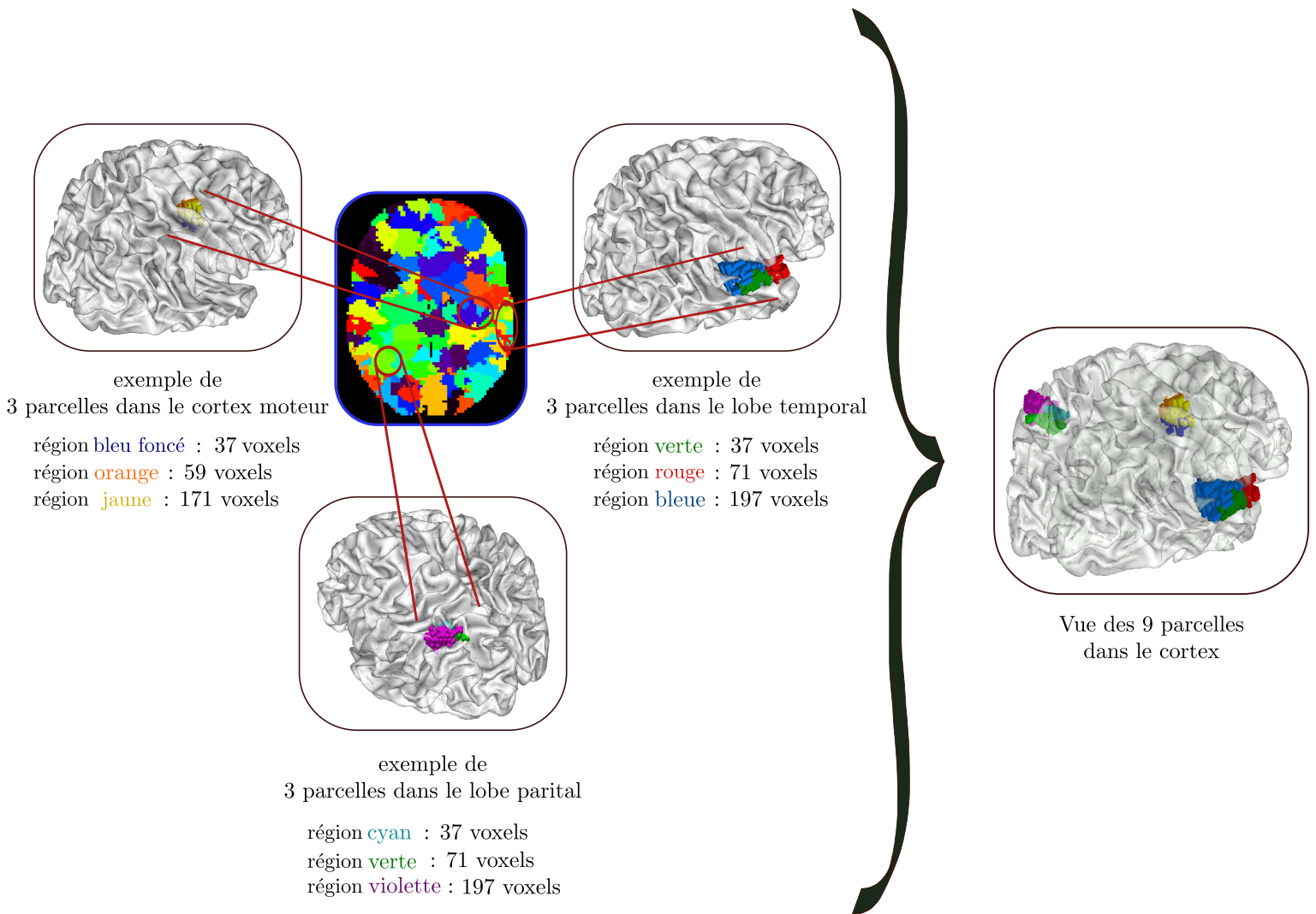


FIGURE 5.4 – **Présentation de parcelles de géométrie différente, dans le cortex moteur droit, le lobe temporal et le lobe pariétal.** Ces parcelles ont été obtenues chez un unique sujet (sujet de la partie droite de la Fig 5.3). Trois parcelles sont représentées pour chaque région d'intérêt.

partie de ce manuscrit : une région du cortex moteur droit, une région dans le lobe temporal et une région dans le lobe pariétal. On distingue nettement la géométrie différente de ces trois parcelles.

Dans [Vincent 2008], le choix d'une parcellisation initiale des données, basée sur des informations fonctionnelles, a été comparé à l'utilisation d'une parcellisation marginalisée sur un ensemble de plusieurs centaines de réalisations complètement aléatoires⁷. Les résultats obtenus ont montré qu'il était préférable d'utiliser une parcellisation *a priori* construite à partir d'informations fonctionnelles, plutôt que d'utiliser des parcellisations purement aléatoires. De

7. Il faut noter que dans ce cas, les parcellisations générées sont purement aléatoires et ne s'appuient sur aucun critère fonctionnel, la seule contrainte porte sur la connexité des parcelles générées. Dans le chapitre 7, les parcellisations dites « aléatoires » que nous construisons sont générées à partir de résultats hémodynamiques, le terme aléatoire provenant du fait qu'une étape préliminaire de sous-échantillonnage aléatoire des données est réalisée.

plus, l'estimation d'une forme unique de HRF par parcelle a été validée.

5.3.1.4 Les inconvénients potentiels d'une parcellisation *a priori* des données

Comme nous l'avons vu, différentes techniques de parcellisation peuvent être utilisées dans le but d'obtenir une parcellisation du cortex d'un sujet. Outre les difficultés méthodologiques à surmonter, notamment pour assurer la plus grande homogénéité fonctionnelle possible, un autre point problématique concerne l'hémodynamique sous-jacente aux activations fonctionnelles.

En effet, dans le cadre de l'approche JDE, la parcellisation des données est particulièrement importante du point de vue de l'estimation de la forme de la réponse. Comme cela a été étudié dans [Vincent 2008], le choix de la parcellisation a une influence sur les résultats du JDE, surtout sur la forme de la HRF. La parcellisation *a priori* devrait idéalement correspondre aux territoires hémodynamiques des différentes régions cérébrales, de façon à ce que l'estimation de la HRF ne soit pas biaisée par la définition d'une parcelle qui s'étend par exemple sur plusieurs territoires hémodynamiques. Nous présentons ci-dessous une étude plus approfondie, réalisée sur simulations afin de comparer les formes estimées à la vérité terrain en fonction du choix de la parcellisation *a priori* des données.

Afin de résoudre ce problème de parcellisation *a priori* des données, une extension importante de l'approche JDE a été développée dans [Chaari 2012a] : l'approche de détection-estimation-parcellisation conjointes (JPDE). Nous présentons tout d'abord le modèle JDE et les techniques d'inférence utilisées dans les sections ci-dessous, avant de décrire brièvement l'approche JPDE extension dans la section 5.7. Néanmoins, cette extension n'a été développée que vers le milieu de la présente thèse et n'est pas encore bien validée sur données réelles. Durant cette thèse, nous avons donc utilisée essentiellement une parcellisation *a priori* des données, comme présenté au paragraphe 5.3.1. Une autre approche a également été développée dans le but de s'affranchir du biais d'estimation lié au choix de la parcellisation initiale, comme nous le verrons au chapitre 7.

5.4 Présentation du modèle JDE

Nous présentons ici le modèle JDE au sein d'une parcelle \mathcal{P}_γ issue de la parcellisation décrite en partie précédente. Le modèle se réplique pour toute les parcelles indépendamment, la présentation est donc ici *intra-parcelle*. Après un résumé des hypothèses formulées sur l'interprétation des données BOLD d'entrée, le modèle génératif est présenté.

5.4.1 Les notations utilisées dans l'approche JDE

Les notations utilisées pour le modèle JDE sont rassemblées dans la Table 5.1 ci-dessous. Les conventions suivantes sont utilisées : vecteurs et matrices sont notés en gras minuscules et majuscules, respectivement (e.g., \mathbf{x} et \mathbf{X}). Les scalaires sont notés en caractères non-gras minuscules et les ensembles avec des doubles-barres (e.g., \mathbb{V}), la transposition est symbolisée par T .

TABLE 5.1 – Notations des variables aléatoires, paramètres et grandeurs utilisés pour le modèle JDE dans une parcelle donnée \mathcal{P}_γ comprenant J_γ voxels.

	Notation	Definition
Inconnues	$\mathbf{b}_j \in \mathbb{R}^N$	Vecteur de bruit au voxel j
	$a_j^m \in \mathbb{R}$	BRL au voxel j , pour la condition m
	$\mathbf{a}^m = \{a_j^m, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \mathbb{R}^{J_\gamma}$	BRLs pour la condition m
	$\mathbf{A} = \{a_j^m\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$	Ensemble des BRLs dans la parcelle
	$q_j^m \in \{0, 1\}$	Etat d'activation pour le voxel j et la condition m
	$\mathbf{q}^m = \{q_j^m, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \{0, 1\}^{J_\gamma}$	Etats d'activation pour la condition m
	$\mathbf{h}_\gamma = \{h_{d\Delta t}, d = 0 \dots D\} \in \mathbb{R}^{D+1}$	HRF échantillonnée dans la parcelle \mathcal{P}_γ avec un pas d'échantillonnage Δ_t
Paramètres inconnus	$\sigma_j^2 \in \mathbb{R}_+, \rho_j \in \mathbb{R}$	Paramètres <i>a priori</i> du bruit
	$\mathbf{\Gamma}_j \in \mathbb{R}^{N \times N}$	Matrice de précision du bruit pour le voxel j
	$\boldsymbol{\theta}_0$	Hyper-paramètres liés au bruit
	$\boldsymbol{\mu}_m = \{\mu_0^m, \mu_{1m}\} \in \mathbb{R}^2$	Moyennes du modèle de mélange des BRLs pour la condition m
	$\mathbf{v}_m = \{v_{0m}, v_{1m}\} \in \mathbb{R}_+^2$	Variances du modèle de mélange des BRLs pour la condition m
	$\beta^m \in \mathbb{R}_+$	Paramètre de régularisation du champ de Potts pour la condition m
	$\boldsymbol{\theta}_m = \{v_0^m, \mu_1^m, v_{1m}^m, \beta^m\}$	Hyper-paramètres liés aux BRLs, pour la condition m
	$\boldsymbol{\theta}_A = \{\boldsymbol{\theta}^m\}_{m=1:M}$	Hyper-paramètres liés aux BRLs
	$v_{\mathbf{h}_\gamma} = \sigma_{\mathbf{h}_\gamma}^2 \in \mathbb{R}_+$	Variance <i>a priori</i> de la HRF
	$\Sigma = v_{\mathbf{h}_\gamma} (\mathbf{D}_2^T \mathbf{D}_2)^{-1}$	Matrice de variance covariance utilisée dans l' <i>a priori</i> de la HRF
	$\boldsymbol{\theta}_{\mathbf{h}_\gamma}$	Hyper-paramètres liés à la HRF
	$\boldsymbol{\ell}_j \in \mathbb{R}^O$	Dérives basses fréquences pour le voxel j
	$\boldsymbol{\theta}_L$	Hyper-paramètres liés aux dérives
Grandeurs et paramètres fixés	\mathcal{P}_γ	Parcelle
	$\mathbb{V}_\gamma = \{j\}_{j=1:J_\gamma}$	Ensemble des voxels de la parcelle
	$\mathbf{y}_j \in \mathbb{R}^N$	Signal BOLD observé au voxel j
	$\mathbf{Y} = \{\mathbf{y}_j\}_{j=1:J_\gamma} \in \mathbb{R}^N$	Ensemble des données temporelles observées dans les voxels de la parcelle \mathcal{P}_γ
	$m \in \llbracket 1; M \rrbracket$	Conditions expérimentales
	$\mathbf{X}_m \in \{0, 1\}^{N \times D+1}$	Matrice binaire d'occurences des stimuli pour la condition m
	$\mathbf{P} \in \mathbb{R}^{N \times O}$	Base orthonormale de fonctions représentant les basses fréquences
	$\mathbf{D}_2 \in \mathbb{R}^{D-1 \times D-1}$	Matrice des différences finies à l'ordre 2

5.4.2 Les hypothèses sous-jacentes au modèle intra-parcelle

Linéarité.

Le système vasculaire est supposé linéaire, ce qui est justifié par le fait qu'un intervalle inter-stimuli supérieur à 3 secondes permet d'éviter un processus de saturation de la réponse [Dale 1997, Buckner 1998, McGonigle 2000, Smith 2005] ou de suppression à la répétition [Naccache 2001].

Stationnarité.

La réponse est supposée stationnaire, c'est-à-dire invariante dans le temps, et donc invariante au cours des différentes répétitions d'un même stimulus durant le paradigme expérimental (ces répétitions sont désignées par le terme « essais »). Cette hypothèse est justifiée d'un point de vue physiologique si, au sein du paradigme expérimental, les stimuli sont distribués aléatoirement afin d'empêcher d'une part les phénomènes d'apprentissage ou d'anticipation du sujet et de limiter d'autre part la durée de l'expérience pour éviter des phénomènes de fatigue. En faisant cette hypothèse, la question neuroscientifique posée concerne l'identification d'une réponse reproductible à travers les essais, qui survient plusieurs fois de suite lorsque le système est soumis à la répétition de stimuli de même type. Si, au contraire, on veut répondre à une question neuroscientifique concernant, par exemple, un phénomène d'habituation (*repetition-suppression* en anglais : décroissance de l'intensité de la réponse, suite à la répétition du stimulus), il faut modéliser une variabilité inter-essai et ne plus se baser sur cette hypothèse de stationnarité. Dans cette perspective, une variante du modèle JDE, non détaillée dans cette thèse, a été proposée dans [Ciuciu 2009] : cette extension autorise l'amplitude de la réponse à varier entre des répétitions successives d'un même stimulus, en suivant un modèle hyperbolique. L'hypothèse de linéarité est alors elle aussi abandonnée. De la même manière, il serait possible de modéliser un phénomène de saturation (*repetition-enhancement* en anglais : augmentation puis stabilisation autour d'une asymptote de l'intensité de la réponse suite à la répétition du stimulus), par exemple en reliant de manière logarithmique l'amplitude des réponses successives à un stimulus donné.

Additivité.

Les différentes contributions induites par chacune des stimulations sont supposées s'additionner pour former le signal stimulus-induit évoqué : le modèle est donc additif vis-à-vis des conditions expérimentales [Ciuciu 2003].

Ces trois hypothèses expliquent le choix d'un modèle convolutif du signal BOLD. Deux variables d'intérêt ont été introduites, l'amplitude d'activation et la forme de la réponse hémodynamique, qui sont estimées conjointement : le modèle est bilinéaire.

La connaissance du paradigme expérimental.

Enfin, dans sa formulation actuelle, le modèle JDE s'appuie sur la connaissance du paradigme expérimental, c'est-à-dire des instants et durées de chaque stimulation. De ce point de vue, la méthode, telle que définie ci-dessous, ne peut être utilisée que dans le cadre des études d'*encoding* visant à détecter les activations induites par des stimulations connues⁸.

8. La distinction entre l'analyse des données d'un point de vue *encoding* et d'un point de vue *decoding* a été présentée au chapitre 3.

5.4.3 Le modèle génératif régional

Chaque parcelle \mathcal{P}_γ , contenant un ensemble connexe de voxels $\mathbb{V}_\gamma = \{j\}_{j=1:J_\gamma}$, est caractérisée par une unique forme de réponse hémodynamique, invariante spatialement, notée \mathbf{h}_γ . Le modèle relie les données \mathbf{Y} au filtre hémodynamique \mathbf{h}_γ et aux amplitudes d'activation \mathbf{A} , variables entre les voxels, mais aussi entre les conditions, pour chaque voxel j : $\mathbf{A} = \{a_j^m\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$, où m représente la condition expérimentale.

L'objectif initial de la modélisation de la HRF d'une part et des amplitudes d'activation d'autre part était de tenter de séparer les contributions vasculaire et neurale du signal BOLD. Comme nous l'avons vu au chapitre 2, il est très difficile d'affirmer avec certitude l'origine neurale ou vasculaire de telle ou telle partie du signal. Le terme choisi initialement pour désigner les amplitudes d'activation est demeuré en rapport avec cette volonté de séparation des sources vasculaire et neurale : elles ont en effet été dénommées « niveaux de réponse neurale » (en anglais *Neural Response Levels* : BRLs). En effet, si l'on utilise un paradigme expérimental dont les différentes conditions « activent » des voxels situés dans une région très localisée, on peut potentiellement considérer que le territoire vasculaire sous-jacent est fixe, et que les variations du signal BOLD mesurées entre les voxels sont induites par des variations neuronales et non vasculaires [Menon 1998]. Dans ce cas, on peut alors considérer qu'au sein de l'approche JDE, les différences en termes d'activation neuronale sont modélisées par les amplitudes $\{a_j^m\}$: d'où le choix de l'appellation *Neural Response Levels*. Cependant, il faut aussi noter que, dans le cas général, le signal mesuré reflète à la fois les variations neuronales et vasculaires et la HRF estimée est aussi porteuse d'informations sur la dynamique de l'activité neuronale (le TTP reflète par exemple le délai d'activation). L'amplitude a_j^m estimée n'étant donc en général pas seule porteuse d'une information neuronale, nous avons choisi dans cette thèse de la désigner sous l'appellation de *BOLD Response Level* : BRL (niveau de réponse BOLD).

En chaque voxel $j \in \mathcal{P}_\gamma$, le modèle génératif s'écrit de la manière suivante :

$$\mathbf{y}_j = \sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma + \mathbf{P} \boldsymbol{\ell}_j + \mathbf{b}_j \quad (5.5)$$

où :

- $\sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma$ constitue la somme des composantes stimulus-induites du signal BOLD.
- $\mathbf{X}^m = (x_{n-d\Delta t}^m)_{n=1:N, d=0:D}$ est une matrice binaire $N \times (D+1)$ codant les occurrences des stimuli de la m^e condition expérimentale. Δt est la période d'échantillonnage de la HRF inconnue $\mathbf{h}_\gamma = (h_{d\Delta t, \gamma})_{d=0:D}$ au sein de \mathcal{P}_γ .
- a_j^m est l'amplitude de la réponse au voxel j pour la condition m . A la différence des effets (β_j) dans le cadre du GLM, ces facteurs ne représentent pas les poids globaux associés aux régresseurs, mais interviennent en amont dans la structure du modèle et modélisent la transition entre les stimulations et la réponse vasculaire.
- \mathbf{P} est une base orthogonale de fonctions basses fréquences de taille $N \times O$. A chaque voxel est attaché un vecteur de poids $\boldsymbol{\ell}_j \in \mathbb{R}^O$ afin d'estimer la tendance à fluctuations lentes sur laquelle est porté le signal d'intérêt.
- $\mathbf{b}_j \in \mathbb{R}^N$ est le vecteur de bruit additif au voxel j dont la structure est détaillée ci-après lors de la définition de la vraisemblance.

Ce modèle génératif est illustré en Fig. 5.5.

Afin d'estimer les inconnues du modèle - en particulier la HRF \mathbf{h}_γ et les amplitudes de

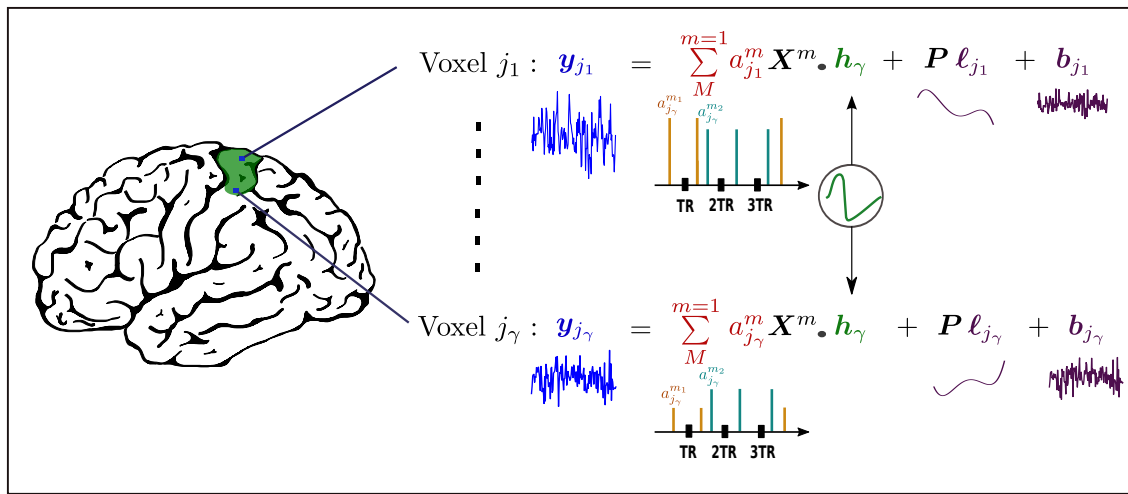


FIGURE 5.5 – **Modèle parcellique du signal BOLD.** La taille de chaque parcelle \mathcal{P}_{γ} est typiquement de quelques centaines de voxels. Le nombre M de conditions expérimentales impliquées dans le paradigme est compris habituellement entre 1 et 5 (sur cette illustration, $M = 2$). A noter que ce modèle supporte des paradigmes asynchrones pour lesquels les temps d'arrivée des stimuli ne correspondent pas nécessairement aux instants d'acquisition. Les BRLs (a_j^1, a_j^2) sont voxel-spécifiques tandis qu'une unique forme h_{γ} de HRF est estimée pour la parcelle \mathcal{P}_{γ} mais varie d'une parcelle à l'autre. Elle peut être échantillonnée avec une période de 0,6 sec pour une durée allant typiquement de 20 à 25 sec (*e.g.*, nombre de coefficients $D = 42$). Les coefficients de dérive basse fréquence portent usuellement sur quelques composantes ($O = 4$).

la réponse \mathbf{A} , les plus intéressants d'un point de vue cognitif - le problème d'estimation des paramètres a été positionné dans un cadre bayésien, que nous détaillons en section 5.5.

5.5 JDE – Le cadre bayésien

Dans le formalisme bayésien, l'estimation des paramètres inconnus d'un modèle se base sur la densité jointe *a posteriori*, qui correspond à la densité jointe de tous les paramètres inconnus sachant les données \mathbf{Y} . La densité jointe *a posteriori* regroupe à la fois l'information portée par les données, via la vraisemblance, et les connaissances que l'on a sur les paramètres inconnus, via leur loi *a priori*.

Elle est définie de la manière suivante :

$$p(\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\Theta} | \mathbf{Y}) \propto p(\mathbf{Y} | \mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\theta}_0) p(\mathbf{A} | \boldsymbol{\theta}_\mathbf{A}) p(\mathbf{h}_\gamma | \boldsymbol{\theta}_\mathbf{h}) p(\mathbf{L} | \boldsymbol{\theta}_\mathbf{L}) p(\boldsymbol{\Theta}), \quad (5.6)$$

où $\boldsymbol{\Theta}$ rassemble tous les hyperparamètres du modèle : $\boldsymbol{\theta}_0$ contient ceux liés au modèle de bruit et $\boldsymbol{\theta}_\mathbf{x}$ se rapporte à ceux liés à l'inconnue $\mathbf{x} \in \{\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \mathbf{L}\}$.

Cette densité jointe nécessite l'expression du terme de vraisemblance ainsi que la définition d'*a priori* sur les variables modélisées.

5.5.1 Vraisemblance

La vraisemblance correspond à la distribution des observations sachant les variables inconnues. Elle modélise l'incertitude d'adéquation du modèle aux données observées et dépend donc directement des hypothèses sur le bruit. En pratique, la structure de corrélation spatiale du bruit [Woolrich 2004c] est négligée et les séries temporelles d'IRMf sont considérées ici comme indépendantes spatialement mais *non* identiquement distribuées. Nous choisissons ainsi de modéliser la corrélation spatiale dans le signal utile (cf. paragraphe 5.5.2.2) plutôt que dans le bruit. En première approximation, le bruit peut être considéré comme blanc : $\mathbf{b}_j \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_j^2 \mathbf{I}_N)$. De manière plus exacte, le bruit peut aussi être supposé auto-corrélé temporellement, de façon à prendre en compte, par exemple, les mouvements auto-corrélés du sujet qui n'auraient pas été corrigés durant les pré-traitements. A l'instar de [Woolrich 2001], on peut alors considérer un processus auto-régressif d'ordre 1 (AR(1)) : $\mathbf{b}_j \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Gamma}_j)$ avec $\boldsymbol{\Gamma}_j = \sigma_j^2 \boldsymbol{\Lambda}_j^{-1}$ et où $\boldsymbol{\Lambda}_j$ est tri-diagonale symétrique et dépend du paramètre AR ρ_j [Makni 2008] : $(\boldsymbol{\Lambda}_j)_{1,1} = (\boldsymbol{\Lambda}_j)_{N,N} = (\boldsymbol{\Lambda}_j)_{p,p} = 1 + \rho_j^2$ et $(\boldsymbol{\Lambda}_j)_{p+1,p} = -\rho_j$ pour $p = 2 : N - 1$. Ces paramètres sont supposés variables d'un voxel j à l'autre étant donnée leur dépendance avec les tissus [Woolrich 2004b, Penny 2007]. La vraisemblance s'écrit alors :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{Y} | \mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\theta}_0) &\propto \prod_{j=1}^{J_\gamma} |\boldsymbol{\Gamma}_j|^{-\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{1}{2} \bar{\mathbf{y}}_j^T \boldsymbol{\Gamma}_j^{-1} \bar{\mathbf{y}}_j\right) \\ &\propto \prod_{j=1}^{J_\gamma} \sigma_j^{-N} |\boldsymbol{\Lambda}_j|^{\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{(\bar{\mathbf{y}}_j)^T \boldsymbol{\Lambda}_j \bar{\mathbf{y}}_j}{2\sigma_j^2}\right) \\ &\propto \prod_{j=1}^{J_\gamma} \frac{(1 - \rho_j^2)^{1/2}}{\sigma_j^N} \exp\left(-\frac{(\bar{\mathbf{y}}_j)^T \boldsymbol{\Lambda}_j \bar{\mathbf{y}}_j}{2\sigma_j^2}\right). \end{aligned} \quad (5.7)$$

avec $|\boldsymbol{\Gamma}_j| = \sigma_j^{2N} |\boldsymbol{\Lambda}_j|^{-1}$ et $|\boldsymbol{\Lambda}_j| = 1 - \rho_j^2$, où $\theta_{0,j} = (\rho_j, \sigma_j^2)$, $\boldsymbol{\theta}_0 = (\theta_{0,j})_{j=1:J_\gamma}$. Enfin, on note $\bar{\mathbf{y}}_j = \mathbf{y}_j - \mathbf{P}\boldsymbol{\ell}_j - \sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma$.

5.5.2 Lois *a priori*

Les connaissances que l'on possède sur les variables inconnues sont regroupées à travers les lois *a priori* des inconnues $(\mathbf{A}, \mathbf{h}_\gamma, \mathbf{L})$ et des hyperparamètres $\Theta = \{\theta_0, \theta_{\mathbf{A}}, \theta_{\mathbf{h}_\gamma}, \theta_{\mathbf{L}}\}$.

5.5.2.1 Fonction de réponse hémodynamique (HRF)

La forme de la réponse impulsionnelle est censée être temporellement lisse, sans variations brutales. A l'instar du modèle FIR régularisé [Marrelec 2003, Ciuciu 2003] présenté en Section 4.3.3 du chapitre 4, la densité *a priori* de la HRF est donc choisie comme une distribution gaussienne multivariée dont la matrice de variance-covariance permet de garantir des variations douces via une contrainte sur la dérivée seconde :

$$\mathbf{h}_\gamma \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, v_{\mathbf{h}} \mathbf{R}),$$

avec : $\mathbf{R} = (\mathbf{D}_2^T \mathbf{D}_2)^{-1}$. (5.8)

Le but est de pénaliser les fortes variations de pente. Les contraintes aux bords suivantes sont également fixées : $h_0 = h_{D\Delta t} = 0$. On utilise pour la variance $v_{\mathbf{h}}$ l'*a priori* de JEFFREYS : $p(v_{\mathbf{h}}) = v_{\mathbf{h}}^{-1/2}$.

5.5.2.2 Niveaux de réponse neurale (BRLs)

Les niveaux d'amplitude de réponse, notés \mathbf{A} , sont supposés indépendants entre les conditions expérimentales, selon le principe du maximum d'entropie [Robert 2007, p. 109] :

$$p(\mathbf{A}|\theta_{\mathbf{A}}) = \prod_m p(\mathbf{a}^m|\theta_m). \quad (5.9)$$

L'ensemble des hyperparamètres associés aux BRLs, pour toutes les conditions, est noté $\theta_{\mathbf{A}} = \{\theta_m\}_{m=1:M}$.

Afin de modéliser la présence de voxels activés et non-activés en réponse aux stimuli, des modèles de mélange ont été utilisés. En chaque voxel j et pour chaque condition expérimentale m , la variable q_j^m désigne l'état activé ($q_j^m = 1$) ou non-activé ($q_j^m = 0$). étant donné l'introduction des variables latentes d'activation $\mathbf{q}^m = \{q_j^m, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \{0, 1\}^{J_\gamma}$, la densité *a priori* des BRLs s'écrit comme la loi marginale d'un mélange :

$$\forall m, \quad p(\mathbf{a}^m|\theta_m) = \sum_{\mathbf{q}^m} p(\mathbf{a}^m|\mathbf{q}^m; \theta_m) p(\mathbf{q}^m|\theta_m). \quad (5.10)$$

On suppose par ailleurs que les BRLs restent indépendants conditionnellement à \mathbf{q}^m , ce qui permet de factoriser la distribution des BRLs :

$$\forall m, p(\mathbf{a}^m|\mathbf{q}^m, \theta_m) = \prod_{j=1}^{J_\gamma} p(a_j^m|q_j^m, \theta_m). \quad (5.11)$$

La distribution marginale *a priori* des BRLs s'écrit donc :

$$p(\mathbf{A}|\theta_{\mathbf{A}}) = \prod_m \sum_{\mathbf{q}^m \in \{0,1\}^{J_\gamma}} \left[\left(\prod_{j=1}^{J_\gamma} p(a_j^m|q_j^m; \theta_m) \right) p(\mathbf{q}^m|\theta_m) \right] \quad (5.12)$$

Les variables latentes \mathbf{Q} sont gouvernées par un champ de MARKOV discret permettant d'introduire une corrélation spatiale entre les voxels. Plus précisément, un champ de Potts à I classes est introduit, à l'instar des travaux antérieurs [Higdon 1998, Smith 2003] ($I = 2$ si on veut modéliser les états activés et non-activés des voxels, $I = 3$ si l'on souhaite gérer en plus un état de désactivation des voxels). Ainsi, le champ *a priori* sur \mathbf{q}^m s'exprime en posant l'*a priori* suivant :

$$\Pr(\mathbf{q}^m | \beta_m) = Z(\beta_m)^{-1} \exp(\beta_m U(\mathbf{q}^m)) \quad (5.13)$$

où :

- U est une énergie modélisant les interactions locales : $U(\mathbf{q}^m) = \sum_{j \sim k} w_{j,k} I(q_j^m = q_k^m)$, avec $I(A) = 1$ si A est vraie et $I(A) = 0$ sinon. La notation $j \sim k$ signifie que la somme s'étend sur toutes les paires (j, k) de voxels voisins. Le système de voisinage peut être 3D à l'intérieur de la parcelle \mathcal{P}_γ ou 2D, par exemple pour une étude des activations le long de la surface corticale.
- le paramètre $\beta_m > 0$ contrôle le niveau de régularisation spatiale : une valeur importante de β_m associe des probabilités élevées aux configurations homogènes, c'est-à-dire contenant des voxels de la même classe. Le paramètre varie d'une condition à l'autre, car les motifs d'activation au sein d'une parcelle \mathcal{P}_γ sont susceptibles de varier entre les conditions.
- Z désigne la *fonction de partition* (FP) du champ de MARKOV discret :

$$Z(\beta_m) = \sum_{\mathbf{q}^m} \exp(\beta_m U(\mathbf{q}^m)) \quad (5.14)$$

et garantit que le champ $\Pr(\mathbf{q}^m | \beta_m)$ définit une densité de probabilité.

En pratique, la structure du réseau est fixée en considérant un voisinage 3D de type six-connexité ($w_{j,k} = 1$ dans le cas d'une résolution spatiale isotrope des données), ce qui permet de régler le niveau de corrélation spatiale via le seul facteur β_m . On peut choisir de fixer ce paramètre (Modèle de mélange spatial *supervisé*), ou de le considérer comme une variable aléatoire à estimer (Modèle de mélange *non-supervisé*). Ce deuxième cas est plus intéressant car il permet d'estimer automatiquement le niveau intrinsèque de corrélation spatiale et permet à l'utilisateur de s'affranchir du réglage des paramètres. Pour une étude plus détaillée concernant ces aspects, le lecteur pourra se référer aux articles [Vincent 2009b, Risser 2011].

5.5.2.3 Hyper-paramètres des mélanges

Connaissant la valeur de la variable d'allocation q_j^m (état activé ou non-activé du voxel), les BRLs suivent une loi gaussienne : $(a_j^m | q_j^m = i) \sim \mathcal{N}(\mu_{i,m}, v_{i,m})$, pour $i = 0, 1$. La moyenne des BRLs dans les voxels non-activés est naturellement fixée à la valeur nulle : $\mu_{0,m} = 0$. Pour chaque condition m , le vecteur d'hyper-paramètres est donc $\boldsymbol{\theta}_m = [v_{0,m}, \mu_{1,m}, v_{1,m}, \beta_m]$. Nous considérons des lois *a priori* conjuguées pour les variances $v_{0,m}$ et $v_{1,m}$, c'est-à-dire des distributions inverses gamma, notées $\mathcal{IG}(a_{v_0}, b_{v_0})$ et $\mathcal{IG}(a_{v_1}, b_{v_1})$, respectivement, identiques pour toutes les conditions m . Le réglage des méta hyper-paramètres $(a_{v_0,1}, b_{v_0,1})$ doit être réalisé en prenant soin d'être le moins informatif possible. Outre le fait que la loi *a posteriori* conditionnelle des variables reste inverse gamma par conjugaison, l'intérêt de ce choix réside dans le fait qu'elle reste « propre », c'est-à-dire intégrable. Ainsi, l'échantillonnage des distributions *a posteriori* conditionnelles des variances $v_{.,m}$ reste possible, même lorsqu'une des classes

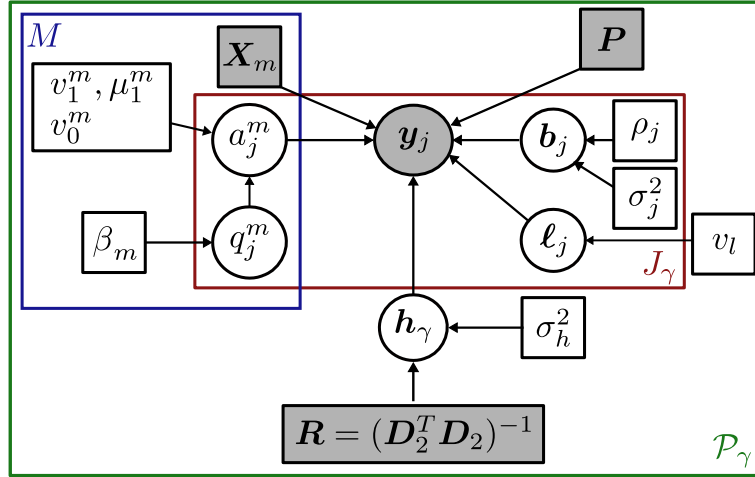


FIGURE 5.6 – Graphe orienté acyclique décrivant les liens entre les variables latentes et observées intervenant dans l'approche JDE, pour une parcelle \mathcal{P}_γ donnée, comprenant J_γ voxels. Les cercles et rectangles correspondent respectivement aux variables et paramètres du modèle. Les variables observées apparaissent en gris. Les grands rectangles représentent des noeuds similaires multiples, leur nombre étant indiqué au bord, dans le coin inférieur droit du rectangle.

du mélange est vide ou constituée d'un seul élément, au contraire de la situation générée par l'usage d'*a priori* non-informatif de Jeffreys c'est-à-dire d'une loi $p(v_{0,m}) = v_{0,m}^{-1/2}$. Pour les mêmes raisons, un *a priori* propre $\mathcal{N}(a_{\mu_1}, b_{\mu_1})$ est retenue pour $\mu_{1,m}$. Les choix des constantes (a_{μ_1}, b_{μ_1}) sont effectués pour exprimer des densités peu informatives, c'est-à-dire plates.

Dans le cas de l'approche non-supervisée où l'on estime le paramètre β_m pour chaque condition m , sa densité conditionnelle *a posteriori* $p(\beta|\mathbf{Q})$ ne dépend que du champ caché $p(\mathbf{Q}|\beta)$ et d'un *a priori* $p(\beta)$. Ce dernier est choisi uniforme sur $[0, \beta_{\max}]$ où β_{\max} prend une valeur au-delà de laquelle le champ est totalement corrélé, $\beta_{\max} = 21.6$ pour $I = 2$ par exemple [Vincent 2009b].

5.5.2.4 Bruit et dérives

Les paramètres de bruit et de dérive, θ_0 et \mathbf{L} respectivement, sont supposés indépendants spatialement : $p(\theta_0, \mathbf{L}|v_\ell) = \prod_j p(\theta_{0,j}) p(\ell_j|v_\ell)$. Sans information *a priori*, on choisit :

$$\ell_j \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, v_\ell \mathbf{I}_Q) \quad (5.15)$$

Comme pour v_h , nous choisissons un *a priori* non-informatif de JEFFREYS pour v_ℓ : $p(v_\ell) = v_\ell^{-1/2}$.

Si l'on considère un processus AR(1) pour le bruit, on choisit la loi jointe *a priori* séparable suivante pour garantir la stabilité du processus AR [Kay 2008] :

$$p(\rho_j, \sigma_j^2) = \sigma_j^{-1} \mathbb{1}(|\rho_j| < 1). \quad (5.16)$$

Les liens entre les variables et paramètres inconnus et les données sont synthétisés dans le graphe orienté acyclique de la Fig. 5.6.

A notre connaissance, l'approche JDE, dont les choix de modélisation ont été présentés ci-dessus, est, en neuro-imagerie, la première formulation d'un modèle bayésien offrant la possibilité d'estimer non paramétriquement la forme de la réponse hémodynamique *tout en* détectant les aires activées via l'estimation des amplitudes de réponse. AFONSO et al. ont proposé une approche de détection et estimation conjointe [Afonso 2008], mais il s'agit d'un modèle beaucoup plus frustré. La HRF est en effet estimée selon une version réduite du modèle FIR, qui devient en fait un modèle semi-paramétrique. Par ailleurs, l'état d'activation des voxels est encodé par des variables binaires, sans estimation de l'amplitude de la réponse.

5.5.3 Distribution jointe *a posteriori*

A partir des Eqs. (5.6)–(5.7), et des lois *a priori* définies, nous obtenons la loi jointe *a posteriori* des paramètres, spécifique de \mathcal{P}_γ à travers la HRF \mathbf{h}_γ :

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\Theta} | \mathbf{Y}) &\propto p(\mathbf{Y} | \mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\theta}_0) p(\mathbf{A} | \boldsymbol{\theta}_\mathbf{A}) p(\mathbf{h}_\gamma | v_\mathbf{h}) \\
 &\dots \times p(\mathbf{L} | v_\ell) p(\boldsymbol{\theta}_0) p(\boldsymbol{\theta}_\mathbf{A}) p(v_\mathbf{h}, v_\ell) \\
 &\dots \times \propto v_\mathbf{h}^{-\frac{D-1}{2}} v_\ell^{-\frac{(J_\gamma O+1)}{2}} \prod_{j=1}^{J_\gamma} \frac{(1 - \rho_j^2)^{1/2}}{\sigma_j^{N+1}} \mathbb{1}(|\rho_j| < 1) \\
 &\times \exp \left(- \sum_{j=1}^{J_\gamma} \left[\frac{1}{2\sigma_j^2} \bar{\mathbf{y}}_j^\mathbf{t} \boldsymbol{\Lambda}_j \bar{\mathbf{y}}_j + \frac{1}{2v_\ell} \|\ell_j\|^2 \right] - \frac{\mathbf{h}_\gamma^\mathbf{t} \mathbf{R}^{-1} \mathbf{h}_\gamma}{2v_\mathbf{h}} \right) \\
 &\times \prod_m \left(\sum_{\mathbf{q}^m} \left[\prod_{j=1}^{J_\gamma} p(a_j^m | q_j^m, \boldsymbol{\theta}^m) \right] \Pr(\mathbf{q}^m | \boldsymbol{\theta}^m) \right). \tag{5.17}
 \end{aligned}$$

Cette loi jointe *a posteriori* étant trop complexe pour être calculée analytiquement, il est nécessaire de faire appel à des stratégies particulières d'inférence des paramètres. Comme nous l'avons évoqué au paragraphe 4.2.2.1 du chapitre 4, il est possible d'utiliser des méthodes de simulation permettant de générer des échantillons de variables aléatoires suivant la distribution jointe *a posteriori*, comme les algorithmes de Monte Carlo par chaîne de MARKOV (MCMC), qui sont les plus couramment utilisées. On distingue l'échantillonneur de Gibbs [Geman 1984, Gelfand 1990], l'algorithme de Métropolis [Metropolis 1953] et son extension par Hastings [Hastings 1970]. Il est également possible d'avoir recours à des méthodes permettant d'approcher la loi jointe *a posteriori*, telle que l'approximation variationnelle, relevant du champ de l'approximation déterministe. Dans le cadre de l'approche JDE, une première stratégie d'inférence a consisté à utiliser les méthodes MCMC, et une deuxième approche, développée plus tard, s'appuie sur une formulation variationnelle de l'algorithme EM (Espérance Maximisation) [Forbes 2003]. comme nous allons le voir dans la section suivante. Ces deux schémas d'inférence sont brièvement présentés ci-dessous.

5.6 Les techniques d'inférence utilisées

Nous présentons tout d'abord l'inférence « classique » du JDE qui est un schéma hybride de Monte-Carlo par Chaîne de MARKOV, dans lequel des étapes de METROPOLIS sont combinées au sein d'un échantillonnage de GIBBS. Par la suite, l'accent est mis sur une étape

particulière de ce schéma : l'estimation rapide des fonctions de partition des modèles spatiaux sur les niveaux de réponse, qui a autorisé le traitement du cerveau entier de façon spatialement adaptative. Enfin, dans un dernier paragraphe, une version par *Expectation-Maximization* variationnelle est présentée, permettant de réduire encore le coût computationnel de la méthode.

5.6.1 Schéma d'inférence stochastique par MCMC

Le schéma d'inférence stochastique s'articule autour d'un échantillonneur hybride de GIBBS-MÉTROPOLIS dans lequel les lois *a posteriori* conditionnelles sont échantillonnées tour à tour, soit directement (GIBBS) soit à l'aide d'une loi instrumentale (MH, pour l'estimation des paramètres de régularisation spatiale β). L'algorithme est présenté en Annexe B. Après convergence de la chaîne de MARKOV, les quantités d'intérêt sont ensuite estimées au sens de la moyenne *a posteriori* (MP) $\forall x \in \{\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \boldsymbol{\Theta}\} : \hat{x}^{\text{MP}} = (T_c - T_0)^{-1} \sum_{t=T_0+1}^{T_c} x^{(t)}$, où T_0 définit la période de chauffe et T_c le nombre d'itérations à convergence. Pour la détection, nous recourons à l'estimateur du Maximum *a posteriori* marginal : $(\hat{q}_j^m)^{\text{MMAP}} = \arg \max_i \Pr(q_j^m = i | \mathbf{y}_j)$.

La procédure MCMC ainsi mise en oeuvre converge asymptotiquement, sous des conditions simples à vérifier [Geman 1984, Hastings 1970].

La Fig. 5.7 schématise les termes importants utilisés pour l'inférence bayésienne.

5.6.2 Lois *a posteriori* des inconnues

L'inférence classique du JDE s'effectue par échantillonnage et plus précisément par Monte-Carlo par chaînes de MARKOV (cf. algorithme en Annexe B). Nous présentons ici les densités jointes *a posteriori* conditionnelles utilisées pour échantillonner les variables inconnues.

5.6.2.1 HRF

\mathbf{h}_γ suit une distribution normale multivariée *a posteriori* :

$$\begin{aligned} \mathbf{h}_\gamma^k &\sim \mathcal{N}(\mu_{\mathbf{h}}, \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{h}}), \\ \text{avec :} \\ \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{h}}^{-1} &= \frac{\mathbf{R}^{-1}}{v_{\mathbf{h}_\gamma}^{-1}} + \sigma_j^{-2} \sum_{j=1}^{J_\gamma} \mathbf{S}_j^t \boldsymbol{\Lambda}_j \mathbf{S}_j, \\ \mu_{\mathbf{h}} &= \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{h}} \sum_{j=1}^{J_\gamma} \sigma_j^{-2} \mathbf{S}_j^t \boldsymbol{\Lambda}_j (\mathbf{y}_j - \mathbf{P} \boldsymbol{\ell}_j). \end{aligned} \quad (5.18)$$

On rappelle que \mathbf{S}_j s'écrit : $\mathbf{S}_j = \sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}^m$ La densité conditionnelle *a posteriori* de la variance de la HRF est :

$$v_{\mathbf{h}} \sim \mathcal{IG}(D/2, \mathbf{h}_\gamma^t \mathbf{R}^{-1} \mathbf{h}_\gamma / 2) \quad (5.19)$$

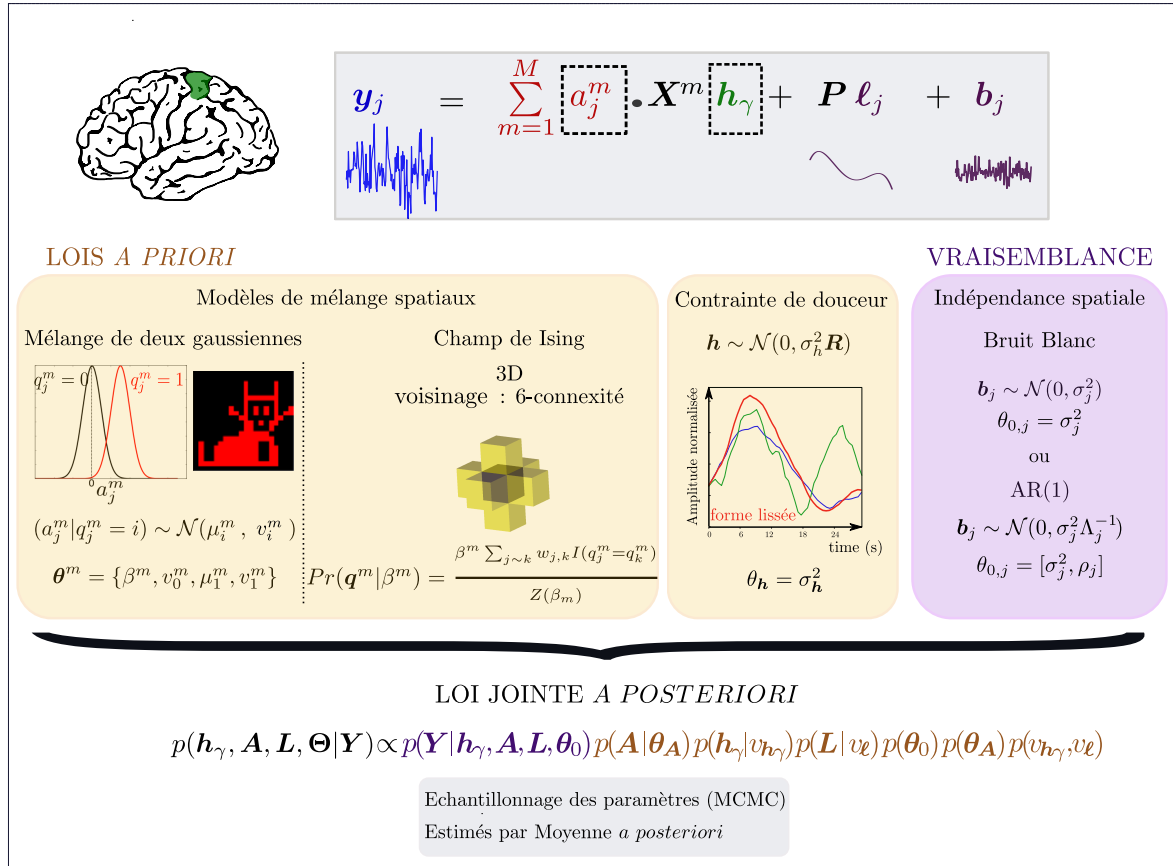


FIGURE 5.7 – **Le formalisme bayésien.** Le modèle est placé dans le formalisme bayésien : les lois *a priori* choisies pour les inconnues et la vraisemblance, qui dépend de la loi du bruit, sont combinées pour exprimer la loi jointe *a posteriori*. Dans le cas du schéma d'inférence stochastique, l'estimateur choisi est la moyenne *a posteriori* (sauf pour les labels d'activation, pour lesquels on choisit le maximum *a posteriori* marginal).

5.6.2.2 BRLs

Les amplitudes de réponse sont tirées *a posteriori* dans un mélange bigaussien :

$$p(a_j^m | \mathbf{y}_j, \mathbf{h}_\gamma, \boldsymbol{\theta}_A^m, \sigma_j^2, \mathbf{a}_j^{m' \neq m}, \mathbf{q}_{k \sim j}^m) = \sum_{i \in \{0;1\}} \lambda_{i,j}^m \mathcal{N}(\mu_{i,j}^m, v_{i,j}^m). \quad (5.20)$$

La simulation se décompose en trois étapes :

1. identifier les paramètres $(\lambda_{i,j}^m, \mu_{i,j}^m, v_{i,j}^m)$
2. simuler une réalisation de la variable latente q_j^m selon $\lambda_{i,j}^m$. La probabilité d'appartenance du voxel j à la classe i pour la condition m s'écrit :

$$\lambda_{i,j}^m = \left(1 + \frac{\sum_{k \neq i} r_{k,j}^m \pi_{k,j}^m}{r_{i,j}^m \pi_{i,j}^m} \right)^{-1} \quad (5.21)$$

avec $r_{i,j}^m = (v_{i,j}^m / v_{i,m})^{1/2} \exp((\mu_{i,j}^m)^2 / v_{i,j}^m - i(\mu_i^m)^2 / v_i^m)$ et $\pi_{i,j}^m = \Pr(q_j^m = i | q_{k \sim j}^m, \beta^m)$. Pour calculer (5.21) dans le cas $I = 2$, nous devons donc évaluer :

$$\pi_{1-i,j}^m / \pi_{i,j}^m = \exp\left(\beta^m \sum_{k \sim j} \mathbb{1}(q_j, q_k)\right),$$

qui ne dépend que des labels dans le voisinage du voxel j .

3. simuler a_j^m conditionnellement à $q_j^m = i$ selon $\mathcal{N}(\mu_{i,j}^m, v_{i,j}^m)$;

$$v_{i,j}^m = (v_{i,m}^{-1} + \frac{\mathbf{g}_m^t \boldsymbol{\Lambda}_j \mathbf{g}_m}{\sigma_{\varepsilon_j}^2})^{-1}, \quad \mu_{i,j}^m = v_{i,j}^m \left(\frac{\mathbf{g}_m^t \boldsymbol{\Lambda}_j \mathbf{e}_{m,j}}{\sigma_{\varepsilon_j}^2} + \alpha_i \frac{\mu_{i,m}}{v_{i,m}} \right) \quad (5.22)$$

où $\alpha_i = 0$ si $i = 0$, $\alpha_i = 1$ sinon. On note également : $\mathbf{g}_m = \mathbf{X}^m \mathbf{h}$ et $\mathbf{e}_{m,j} = \mathbf{y}_j - \mathbf{P} \ell_j - \sum_{m' \neq m} a_j^{m'} \mathbf{g}_{m'}$.

Les variances *a priori* du mélange sur les BRLs sont échantillonnées par :

$$v_{i,m} \sim \mathcal{IG}((J_{i,m} - 1)/2 + a_{v_i}, \nu_{i,m}/2 + b_{v_i})$$

où :

$$\begin{aligned} \nu_{i,m} &= \sum_{j \in C_{i,m}} (a_j^m - \eta_{i,m})^2 \\ \eta_{i,m} &= J_{i,m}^{-1} \sum_{j \in C_{i,m}} a_j^m. \end{aligned} \quad (5.23)$$

Les moyennes *a priori* du mélange sur les BRLs sont échantillonnées par :

$$\mu_{1,m} \sim \mathcal{N}(\eta_{1,m} + a_{\mu_1}, J_{1,m}^{-1} \nu_{1,m} + b_{\mu_1}). \quad (5.24)$$

Le facteur de régularisation du champ de Ising est échantillonné par Métropolis-Hastings.

$$\begin{aligned} p(\boldsymbol{\beta} | \mathbf{Q}) &= \prod_{m=1}^M p(\beta^m | \mathbf{q}^m) \propto \prod_{m=1}^M \Pr(\mathbf{q}^m | \beta^m) p(\beta^m), \\ \text{avec } p(\beta^m | \mathbf{q}^m) &\propto Z(\beta^m)^{-1} \exp(\beta^m U(\mathbf{q}^m)) \mathcal{U}_{[0, \beta_{\max}]}(\beta^m). \end{aligned} \quad (5.25)$$

Cette expression implique l'évaluation de la fonction de partition du champ *a priori* de Ising et ceci pour chaque parcelle du cerveau. Initialement évaluée par *path-sampling* [Higdon 1998, Smith 2006] de façon trop gourmande en temps de calcul, une approche par extrapolation min-max a été développée et sera détaillée au paragraphe 5.6.3.

5.6.2.3 Dérives

Les vecteurs ℓ_j étant indépendants ($j = 1 : J_\gamma$), ils peuvent être échantillonnés en parallèle selon chaque loi $\mathcal{N}(\mu_{\ell_j}, \Sigma_{\ell_j})$ où :

$$\Sigma_{\ell_j}^{-1} = \sigma_\ell^{-2} \mathbf{I}_Q + \sigma_j^{-2} \mathbf{P}^t \mathbf{\Lambda}_j \mathbf{P} \quad \text{et} \quad \mu_{\ell_j} = \sigma_j^{-2} \Sigma_{\ell_j} \mathbf{P}^t \mathbf{\Lambda}_j (\mathbf{y}_j - \mathbf{S}_j \mathbf{h}_\gamma). \quad (5.26)$$

La variance σ_ℓ^2 est simulée suivant $\mathcal{IG}((QJ_\gamma + 1)/2, \sum_j \|\ell_j\|^2/2)$.

5.6.2.4 Variance et paramètre AR du bruit

Les variances de bruit σ^2 sont échantillonnées par :

$$\sigma_j^2 \sim \mathcal{IG} \left((N + 1)/2, \|\tilde{\mathbf{y}}_j\|_{\mathbf{\Lambda}_j}^2/2 \right), \quad (5.27)$$

avec les résidus partiels suivant : $\tilde{\mathbf{y}}_j = \mathbf{y}_j - \sum_m a_j^m \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma - \mathbf{P} \ell_j$

Pour chaque voxel j , le paramètre AR est échantillonné suivant :

$$p(\rho_j | \dots) \propto (1 - \rho_j^2)^{1/2} \exp \left(-\frac{A_j}{2\sigma_j^2} \left(\rho_j - \frac{B_j}{A_j} \right)^2 \right) \mathbb{1}_{(-1,1)}(\rho_j) \quad (5.28)$$

où $a_j = A_j/2\sigma_{\varepsilon_j}^2$ et $m_j = B_j/A_j$, avec $A_j = \sum_{n=2}^{N-1} \tilde{y}_{j,n}^2$ et $B_j = \sum_{n=1}^{N-1} \tilde{y}_{j,n} \tilde{y}_{j,n+1}$. Une étape de Metropolis-Hastings est ici proposée, utilisant une loi Beta $g_j \sim \mathcal{Be}(\zeta_j, \kappa_j)$ définie sur $(-1, 1)$ ⁹ comme loi instrumentale :

$$g_j(\rho) \propto (1 + \rho)^{\zeta_j - 1} (1 - \rho)^{\kappa_j - 1}, \quad \forall |\rho| < 1. \quad (5.29)$$

Les paramètres ζ_j et κ_j doivent être ajustés de façon appropriée, tels que $\log p_j$ ait la même courbure autour du maximiseur commun sur $[-1, 1]$. Remarquons que le maximiseur r_j de $\log p_j$ est défini de façon unique par :

$$2a_j(r_j - m_j)(1 - r_j^2) + r_j = 0, \quad |r_j| < 1.$$

Cependant, l'expression de r_j est explicite (racine d'un polynôme de degré trois). (ζ_j, κ_j) peut donc être déterminé en résolvant :

$$\begin{cases} (\log g_j)'(r_j) &= 0 \\ (\log g_j)''(r_j) &= (\log p_j)''(r_j) \end{cases}$$

qui est un système linéaire. Après quelques calculs, la solution est exprimée comme suit :

$$\begin{aligned} \zeta_j &= a_j(1 + r_j)^2(1 + m_j - 2r_j) + 3/2 \\ \kappa_j &= a_j(1 - r_j)^2(1 - m_j + 2r_j) + 3/2 \end{aligned}$$

On peut vérifier en pratique que $g_j(\rho)$ et $p_j(\rho)$ prennent des valeurs très similaires pour tout $\rho \in [-1, 1]$. Ainsi, la proposition ρ'_j (simulée à partir de g_j) est acceptée avec une forte probabilité : $\min \left\{ 1, p_j(\rho'_j)g_j(\rho_j)/p_j(\rho_j)g_j(\rho'_j) \right\}$. En pratique, le pire rapport d'acceptation observé est d'environ 0,92.

9. Si $x \in (0, 1)$ et $x \sim \mathcal{Be}(\zeta, \kappa)$ alors $\rho = 2x - 1$ est dit $\mathcal{Be}(\zeta, \kappa)$ -distribué sur $[-1, 1]$.

5.6.3 L'estimation de la fonction de partition sur l'ensemble du cerveau

Dans l'inférence par MCMC, l'échantillonnage des paramètres de régularisation spatiale β nécessite l'évaluation de Z , la fonction de partition du champ de Potts : en effet, la loi (5.13) dépend de Z . Par conséquent, l'estimation de Z demeure un pré-requis à toute tentative d'échantillonnage de $p(\beta^m | \mathbf{q}^m)$. Une première technique d'évaluation de la FP consiste en l'utilisation d'un algorithme inspiré de l'échantillonnage d'importance, le *path sampling* [Meng 1996]. Ce dernier consiste, à partir du point de départ connu en $Z(\beta = 0) = I^{J_\gamma}$, d'évaluer de proche en proche les fonctions de partition pour des valeurs croissantes de β . L'approche par *path-sampling* aboutit ainsi à la formule suivante, qui nécessite la simulation de L réalisations du champ de Potts ($I = 3$) ou d'Ising ($I = 2$) [Vincent 2010] :

$$\log \hat{Z}(\beta) \simeq \log \frac{Z(\beta^0)}{L} + \log \sum_{l=1}^L \exp((\beta - \beta^0) U(\mathbf{q}_l)). \quad (5.30)$$

Initialement, ce calcul était réalisé dans chaque parcelle, ce qui s'avérait très coûteux du point de vue calculatoire, lorsque l'on considère l'ensemble des parcelles du cerveau. Par la suite, une technique d'inférence plus efficace a donc été développée [Risser 2009a], autorisant l'analyse rapide et spatialement adaptative du cerveau entier. Cette technique évalue une fonction de partition pour une parcelle donnée en extrapolant une fonction de partition de référence, sélectionnée parmi un ensemble de fonctions de références. Cette sélection est opérée par un critère minimisant l'erreur quadratique maximale d'extrapolation (stratégie min-max). La formule d'extrapolation utilisée dépend de l'écart entre la topologie de la parcelle dont la FP est à évaluer et la topologie de la parcelle de la FP de référence. L'écart entre ces topologies se traduit simplement en fonction du rapport du nombre de cliques entre la parcelle \mathcal{P} à évaluer et la parcelle de référence \mathcal{P}_r :

$$\log \tilde{Z}_{\mathcal{P}}(\beta, \mathcal{P}_r) = \frac{c_{\mathcal{P}}}{c_{\mathcal{P}_r}} (\log \hat{Z}_{\mathcal{P}_r}(\beta) - \log I) + \log I, \quad (5.31)$$

où, $c_{\mathcal{P}}$ et $c_{\mathcal{P}_r}$ désignent le nombre de cliques et de sites des champs de Potts définis sur \mathcal{P} et \mathcal{P}_r , respectivement. $\tilde{Z}_{\mathcal{P}}(\beta, \mathcal{P}_r)$ correspond à l'estimée de $Z_{\mathcal{P}}(\beta)$ calculée à partir de \mathcal{P}_r . En pratique, les FPs de référence constituent un catalogue évalué par *path-sampling* sur un ensemble de topologies représentatives des parcelles cérébrales. En contrôlant l'erreur d'approximation, cette approche permet de rebasculer vers un calcul plus exact par *path-sampling*, si elle dépasse un certain seuil. Toutefois, le catalogue de FPs de référence étant suffisamment riche, cette situation survient très rarement.

Cette technique d'inférence a été validée sur données réelles et simulées dans [Vincent 2009a], et les détails algorithmiques sont disponibles dans [Vincent 2009b, Risser 2011]. Elle permet de passer d'un coût de calcul de 3 heures à moins d'une minute sur l'ensemble des parcelles du cerveau.

5.6.4 Schéma d'inférence variationnelle

L'inférence variationnelle se base sur une approximation de la distribution cible, *i.e.*, la loi jointe *a posteriori*, par une distribution approchante pour laquelle on peut mener les calculs inhérents à un algorithme de maximisation de la vraisemblance, tel que l'algorithme EM (*Expectation Maximization*) [Dempster 1977]. L'identification de la meilleure distribution approchant la loi cible est réalisée au sens de la divergence de KULLBACK-LEIBLER en imposant

des contraintes supplémentaires lorsque la distribution cible n'est pas calculable directement. La procédure la plus courante consiste ainsi à supposer une forme *produit* pour la distribution approchante, comme détaillé en [Chaari 2013].

Contrairement à l'approche stochastique, aucun *a priori* n'est choisi pour les paramètres. Il s'agit d'un cadre non bayésien à *variables manquantes*. Les variables d'intérêt considérées comme manquantes sont \mathbf{A} , \mathbf{h}_γ , \mathbf{Q} alors que \mathbf{L} et Θ ont le statut de paramètres estimés par maximum de vraisemblance dans un schéma itératif de type EM. Ce schéma d'inférence variationnel a notamment été utilisé dans le cadre de l'approche de parcellisation-détection-estimation conjointes, que nous présentons brièvement en Section 5.7 ci-dessous. L'algorithme EM variationnel (*Variational EM*), ainsi que les expressions des variables et paramètres estimés, sont disponibles dans [Chaari 2012b].

Durant notre travail de thèse, nous avons travaillé en utilisant uniquement un schéma d'inférence stochastique, essentiellement pour deux raisons. Premièrement, l'approche variationnelle n'existait pas encore au début de la thèse, nous avons donc initialement commencé par obtenir des résultats basés sur l'inférence MCMC. Deuxièmement, les comparaisons effectuées entre les deux schémas d'inférence ont montré que les performances étaient très proches, malgré le fait que les approximations variationnelles ne sont en général pas exactes même asymptotiquement, contrairement aux schémas MCMC. Ainsi, nous ne détaillerons pas ici l'algorithme utilisé dans le cadre de l'inférence variationnelle

5.7 L'approche alternative JPDE : Parcellisation, Détection et Estimation conjointes

Etant donné l'interdépendance entre la qualité de la parcellisation hémodynamique et la justesse de l'estimation de la HRF, il est naturel de réaliser ces deux tâches conjointement. Ainsi, dans [Chaari 2012a], Lotfi Chaari a développé une approche de parcellisation-détection-estimation conjointe (Joint Parcellation-Detection-Estimation), dénotée JPDE. Cette méthode a été rendue possible par le développement préalable de la version VEM du JDE, puisque l'estimation conjointe de la parcellisation implique un surcoût computationnel conséquent. En effet, l'espace du modèle est augmenté de l'espace des parcellisations possibles. Un tel modèle n'aurait pas été réalisable par MCMC.

D'un point de vue structurel, la version JPDE du modèle génératif s'écarte de la formulation classique du JDE et porte désormais sur l'ensemble des voxels du cerveau :

$$\forall j = 1, \dots, J, \quad \mathbf{y}_j = \sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}_m \mathbf{h}_j + \mathbf{P} \ell_j + \mathbf{b}_j. \quad (5.32)$$

La HRF est notamment modélisée au niveau du voxel et l'agrégation spatiale n'est plus explicite, comme c'était le cas pour JDE. Cette agrégation est déportée dans la hiérarchie des *a priori* bayésiens où l'ensemble des HRFs appartenant à une parcelle donnée sont contraintes autour d'une valeur moyenne. Ainsi, par rapport aux *a priori* de JDE, seul l'*a priori* sur la HRF change. Ce dernier est alors modélisé par un modèle de mélange spatial à K classes, régularisé par un champ de Potts. Une nouvelle variable indicatrice est introduite, $\mathbf{z} = \{z_1, \dots, z_k\}$ qui code l'appartenance à une classe de HRF. L'*a priori* sur l'ensemble des HRFs $\mathbf{H} = \{\mathbf{h}_1, \dots, \mathbf{h}_K\}$

et des variables indicatrices \mathbf{z} s'écrit :

$$p(\mathbf{H}, \mathbf{z}; \boldsymbol{\theta}) = p(\mathbf{H}|\mathbf{z}; \theta_{\mathbf{H}})p(\mathbf{z}; \beta_z) = \left(\prod_{j=1}^J p(\mathbf{h}_j|z_j; \theta_{\mathbf{H}}) \right) \frac{1}{Z(\beta_z)} \exp\left(\beta_z \sum_{j \sim j'} \delta z_j z_{j'}\right),$$

avec :

$$(\mathbf{h}_j|z_j = k) \sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{h}}_k, \bar{\boldsymbol{\Sigma}}_k) \quad (5.33)$$

Les moyennes et variances parcelles-spécifiques des HRFs $\bar{\mathbf{H}} = \{\bar{\mathbf{h}}_1, \dots, \bar{\mathbf{h}}_K\}$, $\bar{\boldsymbol{\Sigma}} = \{\bar{\boldsymbol{\Sigma}}_1, \dots, \bar{\boldsymbol{\Sigma}}_K\}$ sont donc introduites et modélisées en tant que variables aléatoires. L'*a priori* sur les moyennes parcelles-spécifiques s'apparente à l'*a priori* classique du JDE (Eq. 5.8) et favorise une douceur temporelle :

$$\bar{\mathbf{h}}_k \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_h^2 \mathbf{R}) \quad (5.34)$$

Comme initialement supposé dans JDE, sans information supplémentaire *a priori*, aucune covariance n'est modélisée entre les HRFs parcelles-spécifiques :

$$\bar{\boldsymbol{\Sigma}}_k = \nu_k I_D, \quad (5.35)$$

et un *a priori* de Jeffreys est formulé pour ν_k .

Du point de vue de l'inférence variationnelle, pareillement à l'étape d'*expectation* réalisée pour les labels d'activation [Chaari 2012b], l'étape d'*expectation* pour les variables \mathbf{z} implique une approximation par champ moyen.

L'approche JPDE-VEM a été validée sur un jeu de données artificielles, résultant en un recouvrement correct des parcelles simulées. Elle a également été appliquée sur un jeu de donnée réelles, dans les lobes temporaux, afin de la comparer à une version du JDE sans parcellisation initiale, regroupant tous les voxels dans chaque lobe. Il apparaît que l'estimation et détection effectuées conjointement à la parcellisation permettent l'extraction de profils de HRFs avec une plus grande précision que le JDE seul.

Toutefois, cette approche reste encore à valider sur le cerveau entier. Des optimisations quant à son implémentation sont également à effectuer puisque le traitement d'une région de l'ordre de 1000 voxels prend environ 20 minutes. Enfin, une étude sur la sensibilité à l'initialisation doit encore être menée. Pour ces différentes raisons, l'approche JPDE n'a pas été utilisée dans la présente thèse.

5.8 L'approche JDE : son ancrage dans une démarche applicative en neurosciences

Suite aux travaux de thèse ayant mis en place le modèle JDE [Makni 2008, Vincent 2009b], il est apparu particulièrement intéressant d'utiliser cette approche dans un cadre dépassant les développements méthodologiques, c'est-à-dire pour répondre à des questions neuroscientifiques. En effet, comme nous l'avons vu en Section 5.1, le formalisme JDE présente théoriquement de nombreux avantages sur les méthodes classiquement utilisées par les cognitivistes, telles que le GLM. Pour pouvoir utiliser l'approche dans un cadre applicatif en neurosciences, nous avons développé durant ma thèse plusieurs extensions qui vont être présentées dans la deuxième partie de ce manuscrit. Une brève introduction à ces différentes contributions est présentée dans les paragraphes suivants.

5.8.1 Validation du JDE au niveau d'un groupe de sujets et caractérisation de l'hémodynamique de groupe

Avant de pouvoir se placer dans un cadre applicatif, il a bien sûr été nécessaire de démontrer la robustesse de l'approche. Les premières validations sur données réelles ont été réalisées chez un sujet adulte, dans [Vincent 2009a], de même que les validations portant sur l'inférence variationnelle [Chaari 2012b]. Les résultats obtenus étaient concluants en faveur du modèle JDE, comparé à d'autres types d'approches telles que le GLM¹⁰. Néanmoins, pour pouvoir véritablement évaluer la méthode, des validations beaucoup plus poussées s'avéraient indispensables. La première partie de ma thèse a ainsi consisté à mettre en place une procédure de validation robuste de l'approche JDE, notamment en effectuant des comparaisons au niveau d'un groupe d'individus et non plus au niveau d'un seul sujet. Le chapitre 6 présente ces différents niveaux de validation.

5.8.2 La question de la parcellisation initiale des données

Ensuite, dans la mesure où l'approche JDE utilisée dans ma thèse est dépendante de la parcellisation initiale des données, il est capital de connaître l'impact que cette dernière peut avoir sur les résultats obtenus. Faisant suite à une première étude de ce type réalisée dans [Vincent 2008], nous avons évalué plus précisément l'impact de la parcellisation initiale et constaté qu'elle pouvait nettement influencer l'estimation de la réponse hémodynamique. Le chapitre 7 reviendra en détail sur la façon dont les données sont parcellisées et présentera une solution mise en place pour contourner le problème : en effet, l'approche JPDE étant très coûteuse en temps de calcul et n'étant pas encore complètement validée sur données réelles, nous avons mis en place une alternative basée sur les techniques de consensus clustering, qui sera présentée en Section 7.1 du chapitre 7.

5.8.3 La gestion des données multi-sessions

Par ailleurs, la plupart des expériences cognitives en IRMf s'appuient sur un paradigme multi-sessions, qui permet d'accumuler des données de façon répétitive afin d'augmenter le rapport signal sur bruit. Ceci permet de compenser par exemple l'acquisition de données de mauvaise qualité, suite à quelques mouvements du sujet. Initialement, l'approche JDE gérait les données multi-sessions en réalisant une simple moyenne à travers les sessions des estimées sur chaque session. Comme il paraît pertinent d'après la littérature [Aguirre 1998, Handwerker 2004] de considérer la variabilité de la HRF négligeable à travers les sessions, nous avons mis en place un modèle à effets fixes pour la HRF, mais à effets aléatoires pour les BRLs, qui sera présenté au chapitre 8. Nous présenterons également les validations de l'approche JDE multi-sessions effectuées sur données simulées et les applications sur données réelles.

5.8.4 L'estimation d'une hémodynamique de groupe

Enfin, une extension multi-sujets du modèle JDE a été développée, dans le but d'estimer la forme de la réponse hémodynamique au niveau d'un groupe de sujets, non pas comme une

10. Le lecteur intéressé pourra se référer à [Vincent 2009a, Chaari 2012b, Chaari 2013] pour les validations au niveau intra-sujet.

simple moyenne des HRFs individuelles, mais en considérant un niveau hiérarchique supplémentaire. L'objectif était de développer un modèle génératif commun à l'ensemble des sujets d'un groupe.

La deuxième partie de cette thèse sera consacrée à ces différents aspects, en présentant à la fois les apports méthodologiques et les applications neuro-scientifiques correspondantes.

Deuxième partie

Contributions méthodologiques et
applications en neuro-imagerie

Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

Un des premiers objectifs de cette thèse a consisté à évaluer le potentiel applicatif de l'approche JDE, afin de l'utiliser ensuite pour étudier notamment la variabilité hémodynamique au sein de plusieurs populations d'intérêt.

Dans cette optique, des données simulées puis des données d'IRM réelles, acquises sur un groupe de sujets adultes sains, ont été utilisées. Nous avons tout d'abord comparé les résultats de détection d'activation obtenus en utilisant soit le modèle JDE, soit l'approche GLM classique présentée en section 4.2.1.1 du chapitre 4¹, soit une approche intermédiaire que nous présentons ci-dessous. Un des objectifs principaux était d'identifier les régions cérébrales pour lesquelles l'estimation précise et individuelle de la HRF avait un impact net au niveau de la détection d'activation de groupe. Ensuite, nous avons voulu établir un lien entre les différences de performances en termes de détection d'activations observées entre les modèles GLM, SAGLM et JDE et la variabilité hémodynamique dans les régions correspondantes. La variabilité hémodynamique entre les sujets et entre les régions a pour cela été étudiée à partir des HRFs estimées par le modèle JDE. A travers ces analyses, nous avons apporté un nouvel éclairage sur la variabilité hémodynamique et identifié les profils de réponse hémodynamique liés à différentes régions cérébrales (régions temporale, occipitale, motrice et pariétale), selon les tâches cognitives effectuées. En particulier, la proximité entre les profils hémodynamiques estimés par le modèle JDE et la version canonique de la HRF a été étudiée².

6.1 Mise en place d'une approche intermédiaire entre GLM et JDE

Comme nous l'avons vu au chapitre 5, l'approche de détection-estimation conjointe permet non seulement d'estimer la forme de la réponse hémodynamique et de détecter les aires activées conjointement, mais aussi de modéliser la corrélation spatiale entre les voxels, pour éviter de recourir au lissage spatial des données.

1. Le modèle GLM utilisé dans cette partie comprend deux régresseurs par condition expérimentale, correspondant à la HRF canonique et sa dérivée temporelle, qui sont les régresseurs les plus couramment utilisés dans la littérature.

2. Ce chapitre correspond à l'article publié dans la revue NeuroImage [Badillo 2013].

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 120 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

Afin d'évaluer l'impact de ce modèle de corrélation spatiale sur les résultats de détection d'activation, nous avons mis en place une approche intermédiaire entre le modèle GLM classique et le modèle JDE. Cette approche intermédiaire, baptisée en anglais *Spatially Adaptive General Linear Model* (SAGLM), s'appuie sur le même modèle génératif que le JDE, mais consiste à estimer seulement les Niveaux de Réponse Neurale, en fixant la HRF à la forme canonique. Contrairement au GLM classique (disponible dans le logiciel SPM5), l'inférence est multivariée puisque le niveau de régularisation spatiale est estimé dans chaque parcelle, comme expliqué en section 5.2 du chapitre 5 :

$$\forall j \in \mathcal{P}_\gamma, \quad \mathbf{y}_j = \sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}^m \mathbf{h}_c + \mathbf{P} \ell_j + \mathbf{b}_j. \quad (6.1)$$

où \mathbf{h}_c désigne la version canonique de la fonction de réponse hémodynamique. Toutes les autres variables sont les mêmes que dans l'approche JDE (cf. chapitre 5, Eq. (8.4)).

L'approche SAGLM permet notamment de mener les comparaisons suivantes :

1. la HRF étant fixée à sa version canonique, on peut comparer l'introduction d'une régularisation spatiale adaptative (SAGLM) à l'utilisation du lissage en tant que pré-traitement (GLM standard),
2. on peut étudier l'impact de l'estimation de la HRF, dans le cadre d'un modèle introduisant une régularisation spatiale adaptative, sur les résultats de détection d'activation (comparaison des approches JDE et SAGLM).

6.2 Investigations sur simulations

Dans cette section, nous nous basons sur des simulations pour étudier les performances de la méthode JDE en termes de détection d'activation. Nous comparons tout d'abord les approches GLM, SAGLM et JDE au niveau du groupe de sujets et formulons une hypothèse explicative de ces résultats, hypothèse qui est ensuite explorée de manière plus approfondie grâce à une étude complémentaire au niveau intra-sujet.

6.2.1 Résultats de détection d'activation sur simulations

Les études sur simulations présentées ci-dessous ont été réalisées au niveau du groupe, pour comparer les performances en terme de détection d'activation des différentes approches intra-sujet. Un des objectifs était également d'évaluer l'impact que peut avoir un écart de la réponse hémodynamique à la version canonique, ainsi que de comparer l'influence du lissage spatial par rapport à la régularisation spatiale non supervisée. Deux jeux de données 2D ont été simulés sous le modèle génératif présenté à l'Eq. (8.4), sur une grille de 20x20 pixels. Nous avons choisi de simuler seulement 8 sujets, soit un petit nombre par rapport aux analyses de groupes classiques, afin de contrebalancer le fait que les données artificielles sont plus faciles à analyser que les vraies données d'IRMf³ En effet, les données réelles peuvent comprendre des effets non linéaires comme la saturation, l'habitation ou des effets non stationnaires dus, par exemple, à l'apprentissage.

3. Ce choix de simuler 8 sujets permet également de réaliser plus rapidement les simulations et les analyses qu'avec une vingtaine de sujets.

Tous ces aspects, ainsi que la variabilité inter-sujets potentiellement importante, nécessitent habituellement d'avoir une taille de cohorte suffisante (variant de 15 à 25 individus selon le paradigme expérimental et le seuillage des cartes statistiques effectué [Desmond 2002]), afin d'obtenir des effets significatifs au niveau de la population. De plus, dans le cas de l'analyse avec l'approche JDE, les données sont générées et analysées avec le même modèle de l'Eq. (8.4). Ainsi, la meilleure qualité des données artificielles et notre confiance dans le modèle au niveau de l'étape d'inférence sont compensées par un effet de groupe plus petit et donc une cohorte de taille plus petite.

Génération des données simulées

La HRF a été fixée à sa version canonique pour tous les sujets du premier jeu de données. Pour le second jeu de données, nous avons au contraire introduit des variations de la forme de la réponse hémodynamique entre les sujets, en utilisant trois formes très différentes de la réponse canonique (voir Fig. 6.1). Tous les autres paramètres des simulations (BRLs, paramètres de dérive et bruit) ont été gardés constants pour les deux scénarios afin de pouvoir évaluer clairement l'impact des fluctuations de forme de la réponse hémodynamique sur les résultats de détection d'activations.

Concernant le signal BOLD, nous avons considéré $N = 135$ scans, en utilisant un paradigme événementiel rapide comprenant une unique condition ($M = 1$, $ISI = 3,75 \pm 1.98\text{sec}$, $TR = 2,4\text{sec}$), les onsets encodés dans la matrice \mathbf{X}^1 . La matrice \mathbf{P} comprend une base polynomiale d'ordre 4 pour tous les sujets et les coefficients de dérive, caractéristiques du sujet, ont été tirés selon une loi gaussienne : $\ell_j^s \sim \mathcal{N}(0, 0.3\mathbf{I}_4)$. Enfin, un bruit blanc a été superposé aux données : $\mathbf{b}_j^s \sim \mathcal{N}(0, 1.1\mathbf{I}_N)$. Pour limiter le nombre de facteurs impactant les résultats de groupe, les motifs d'activation ont été choisis identiques pour tous les sujets : les trois clusters d'activation délimités sont numérotés 1 (cluster de gauche), 2 (cluster en haut à droite) et 3 (cluster en bas à droite), comme on le voit en Fig. 6.1(b). Pour compenser le fait qu'on néglige ainsi la variabilité anatomo-fonctionnelle entre les individus, le Rapport Contraste à Bruit (RCB⁴) entre les pixels activés et non activés varie entre les sujets : on reproduit ainsi une situation habituellement rencontrée dans les données réelles, à savoir une taille d'effet qui varie potentiellement de manière importante entre les sujets. Plus précisément, pour chaque sujet, les amplitudes $a_j^{m=1,s}$ dans les pixels non activés ($q_j^{m=1,s} = 0$) ont été tirées dans la loi gaussienne suivante $\mathbf{a}_j^{m=1,s} \sim \mathcal{N}(0, v_0^1)$, avec $v_0^1 = 0.3$. Pour six sujets parmi les huit, les amplitudes $a_j^{m=1,s}$ dans les pixels activés ($q_j^{m=1,s} = 1$) ont été tirés selon $\mathcal{N}(\mu_1^1, v_1^1)$, avec $(\mu_1^1, v_1^1) = (2, 0.5)$ (RCB=10). Pour les deux sujets restants, le RCB a été dégradé pour simuler un effet BOLD de plus faible amplitude ($\mu_1^1 = 1.2$) (RCB=3.6). Le Rapport Signal à Bruit (RSB⁵) simulé dépend du sujet et varie entre 2,1 et 5,3 dB. En ce qui concerne les pré-traitements, aucun lissage n'a été effectué avant les analyses SAGLM et JDE. En revanche, les données ont été lissées avec un noyau gaussien isotropique avant l'analyse GLM, le niveau de lissage étant de 1,5 pixels, similaire à ce qui a été appliqué sur les données réelles.

Résultats obtenus au niveau du groupe

4. Le RCB correspond à $\text{RCB}_1 = 2(\mu_1^1)^2 / (v_0^1 + v_1^1)$.

5. Le RSB a été défini au chapitre 3, sous-section 3.1.2.2 comme le rapport entre la puissance du signal utile sur la puissance du bruit : $\text{RSB} = 10 \log \sum_{j=1}^{J_\gamma} \|a_j^1 \mathbf{X}^1 \mathbf{h}_\gamma\|^2 / \sum_{j=1}^{J_\gamma} \|\mathbf{b}_j\|^2$. Il est exprimé en décibel (dB).

Comme les données simulées ont un faible RSB, plusieurs faux-négatifs apparaissent dans les résultats de groupe, mais aucun faux-positif, et ce quelle que soit la méthode d'inférence choisie au niveau intra-sujet. Cependant, les résultats de détection d'activation au niveau du groupe diffèrent clairement selon le modèle intra-sujet utilisé, comme on le voit en Table 6.1. Dans le premier cas de simulation, les schémas d'inférence GLM et SAGLM permettent de détecter les clusters d'activation les plus significatifs ($p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$), les positions des pixels activés correspondant bien aux motifs simulés. Ces deux approches retrouvent en effet le même nombre de pixels activés dans le cluster n°1, qui est séparé en deux sous-clusters. Les plus hautes valeurs de la statistique de Student proviennent de l'approche intra-sujet SAGLM pour le plus petit sous-cluster et de l'approche GLM pour le plus grand. Concernant les deux autres clusters d'activation, les deux approches fournissent des résultats similaires, les clusters étant légèrement plus grands avec le modèle GLM. Cette différence au niveau des tailles des clusters est liée à la façon dont la corrélation spatiale est introduite dans chaque approche : le lissage effectué avant l'analyse GLM a tendance à produire des clusters d'activation plus larges, lorsque le noyau gaussien du filtre utilisé est plus petit que le cluster d'activation, ce qui est le cas ici. La régularisation spatiale non supervisée incluse dans le modèle SAGLM est quant à elle censée mieux s'adapter aux données. La Fig. 6.1 présente la moyenne à travers les sujets des amplitudes de réponse simulées : on voit que les activations significatives générées ne forment pas des clusters très larges. Cette tendance est retrouvée avec les résultats SAGLM, pour lesquels la corrélation spatiale introduite semble donc mieux dépendre des valeurs d'activation. L'approche basée sur le modèle JDE est quant à elle beaucoup moins sensible dans ce premier cas de simulation : seuls quelques pixels activés sont détectés dans les clusters n°1 et 3, et aucun dans le cluster n°2. Au niveau du pixel, les valeurs de la statistique de Student sont également plus petites. Ainsi, il semble que l'estimation de l'hémodynamique réalisée dans le modèle JDE se fasse aux dépens de la sensibilité de détection, à la fois au niveau du pixel et au niveau du cluster. Dans le second scénario en revanche, la méthode d'inférence JDE fournit des résultats de groupe plus sensibles que les méthodes SAGLM et GLM. Dans chaque cluster, la valeur de T au niveau du pic et les p -valeurs au niveau du cluster sont plus significatives en utilisant le JDE au niveau intra-sujet. Les clusters sont également plus grands, avec un pourcentage de vrais positifs détectés beaucoup plus élevé que pour les autres approches : pour le clusters n°3, $\%TP_3 > 50\%$. Pour le cluster n°2, deux sous-clusters d'activation sont identifiés, correspondant à un pourcentage total de vrais positifs dans ce cluster de 62% : $\%TP_2^{\text{total}} = 31 + 31 = 62\%$. Enfin, pour le cluster n°1, le pourcentage total de vrais positifs est $\%TP_1^{\text{total}} = 54 + 25 = 79\%$, ce qui est très élevé relativement aux performances des approches GLM et SAGLM ($\%TP_1 = 11\%$ et $\%TP_1^{\text{total}} = 15\%$, respectivement).

Ainsi, lorsque la forme de la réponse hémodynamique est différente de la forme canonique et varie entre les sujets, l'approche JDE au niveau intra-sujet fournit des résultats de groupe bien meilleurs. Lorsque la HRF est canonique et ne varie pas entre les sujets, l'approche SAGLM est mieux adaptée, et la corrélation spatiale introduite semble mieux correspondre aux valeurs des amplitudes de réponse. En ce qui concerne l'estimation de l'hémodynamique, la méthode JDE estime de manière précise la HRF pour chaque sujet en dépit du faible RSB, que ce soit pour une forme de réponse canonique ou non canonique selon le cas de simulation.

Ces premiers résultats sur simulations ont donc mis en évidence les différences de performance de détection d'activation entre les approches JDE, SAGLM, GLM, et suggèrent que celles-ci sont liées à la forme de la HRF et à sa variabilité inter-sujets.

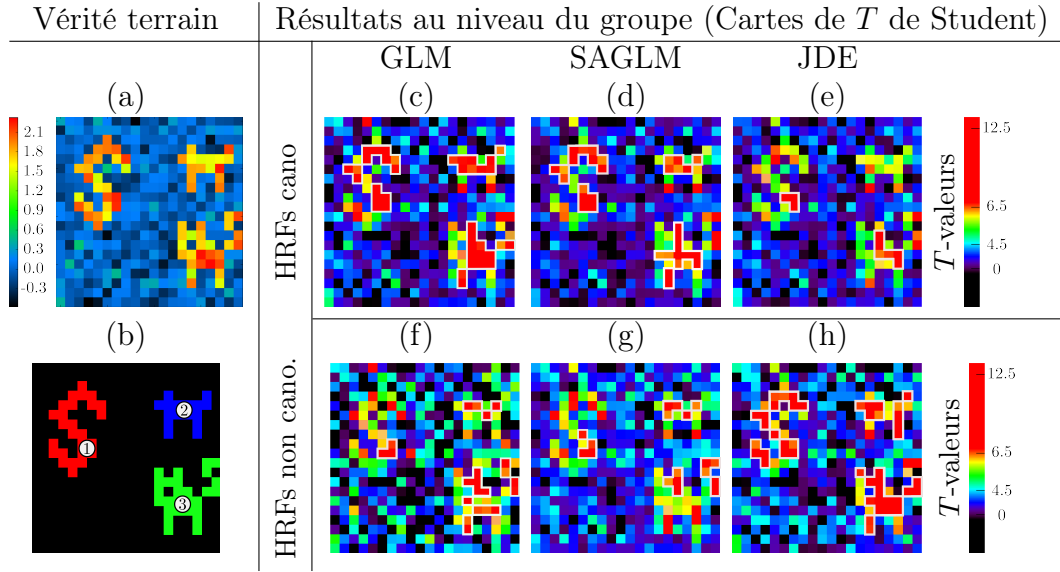


FIGURE 6.1 – Résultats sur simulations : détection d’activation au niveau du groupe basées sur les modèles intra-sujet GLM, SAGLM et JDE. (a) : Niveaux d’amplitudes moyens à travers les sujets (BRLS simulés). (b) : Configuration spatiale des vrais clusters d’activation : cluster n°1 : 26 pixels activés; cluster n°2 : 16 pixels activés et cluster n°3 : 28 pixels activés. (c)-(e) : Cartes T de Student obtenues au niveau du groupe, pour le premier scénario de simulation (toutes les HRF simulées ont une forme canonique) et basées sur chaque type d’analyse intra-sujet (de gauche à droite : GLM, SAGLM et JDE). (f)-(h) : Cartes T de Student obtenues au niveau du groupe, pour le deuxième scénario de simulation (HRF simulées variant entre les sujets et différentes de la version canonique), basées sur chaque type d’analyse intra-sujet (de gauche à droite : GLM, SAGLM et JDE).

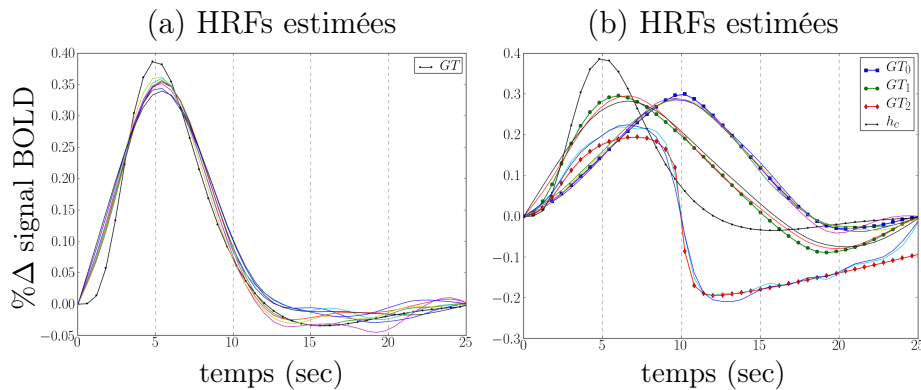


FIGURE 6.2 – HRFs estimées avec l’approche JDE, pour chaque sujet, ainsi que les HRFs simulées (véritables formes) en **ligne noire** (notation GT pour «Ground Truth», vérité terrain). (a) : Dans le premier cas de simulation, tous les sujets présentent la même forme de réponse hémodynamique, correspondant à la version canonique tracée en **ligne noire**. (b) : Dans le second cas de simulation, la HRF varie entre les sujets et dévie de la version canonique, comme illustré par le code de couleurs : pour 4 sujets, la HRF simulée est présentée en **bleu**, pour 2 autres sujets la HRF est en **vert**, et pour les deux derniers sujets, elle est présentée en **rouge**.

TABLE 6.1 – Comparaison des performances des approches intra-sujet JDE, SAGLM et GLM en termes de détection d'activation au niveau du groupe, dans le cas de deux scénarios de simulation (HRF des sujets canonique ou non canonique). Les cartes statistiques ont été calculées en utilisant des tests non paramétriques permettant de calibrer la distribution de la statistique de T et ont été seuillées de la manière suivante : $p_{\text{val}}^{\text{vox}} < 0,001$ non corrigée. La correction pour les comparaisons multiples a été effectuée via des tests non paramétriques utilisant la statistique de T_{max} permettant de seuiller les p -valeurs corrigées au niveau du cluster : $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$. Ce type de correction pour les comparaisons multiples a été présenté au chapitre 4, en section 4.2.7. Ici, seuls les clusters comprenant trois voxels ou plus sont retenus comme significatifs. Les valeurs significatives sont présentées en **caractères gras**. La colonne %TP donne le pourcentage de vrais positifs retenus dans chaque cluster. Les lignes sont ordonnées selon le numéro du cluster et, à l'intérieur d'un cluster, selon les valeurs de T de Student au niveau du pixel.

		Résultats statistiques au niveau du groupe				
		Au niveau du cluster				Au niveau du pixel (pic)
	Modèle d'inférence intra-sujet	Cluster	corr. $p_{\text{val}}^{\text{clust}}$	Taille	%TP	T -valeur
HRFs canoniques	GLM	1	0,05	5	19	11,7
		1	0,03	10	38	11,24
		2	0,04	9	56	8,85
		3	0,01	14	50	11.1
	SAGLM	1	0.01	5	19	12,14
		1	0,04	10	38	9,85
		2	0,04	6	37,5	8,66
		3	0,02	13	46	8,65
	JDE	1	0,07	3	12	10,01
		3	0,1	6	21	6,64
HRFs non canoniques	GLM	1	0,04	3	11	8,5
		2	0,05	4	25	6,1
		3	0,02	11	39	7,5
		3	0,07	4	14	7,1
	SAGLM	1	0,04	4	15	8,3
		2	0.1	5	31	5,8
		3	0,04	5	18	8,9
		3	0,07	4	14	6,85
	JDE	1	0,007	14	54	12,26
		1	0,01	4	25	11,2
		2	0,01	5	31	10,1
		2	0,01	5	31	10
		3	0,009	17	60	11,4

Au vu des résultats obtenus précédemment sur simulations au niveau du groupe, il nous a semblé important d'investiguer au niveau intra-sujet le lien potentiel existant entre la complexité du modèle, c'est-à-dire le nombre de paramètres estimés, et la significativité des résultats de détection d'activation au sein de l'approche JDE.

6.2.1.1 Lien entre le nombre de paramètres estimés et la détection d'activation

Les résultats de la section précédente indiquent que les performances en termes de détection d'activation des modèles GLM et SAGLM sont proches. Dans cette partie, nous avons donc utilisé seulement les modèles JDE et SAGLM. Le modèle SAGLM nécessite l'estimation de moins de paramètres que le modèle JDE, puisque tous les paramètres liés à la HRF ne sont plus estimés, celle-ci étant fixée à sa version canonique. Au contraire, l'approche JDE estime toujours un grand nombre de paramètres, dont ceux liés à la HRF.

Génération des données simulées

Dans cette partie, nous avons simulé comme précédemment deux jeux de données selon le modèle génératif présenté au chapitre 5 (Eq. (8.4)). Les amplitudes d'activation, les dérives et le bruit sont conservés identiques entre les deux jeux de données, seule la fonction de réponse hémodynamique diffère : pour le premier jeu de données, la HRF est canonique et dans le deuxième jeu de données, elle s'écarte clairement de la version canonique (les HRFs simulées sont présentées en Fig. 6.5, en ligne noire). Les motifs d'activation choisis ainsi que les amplitudes d'activation sont les mêmes pour les deux scénarios de simulation et sont présentés sur la colonne de droite en Fig. 6.3 et 6.4. Comme précédemment, le signal BOLD simulé comprend $N = 135$ scans, en utilisant un paradigme événementiel rapide comprenant une unique condition ($M = 1$, $ISI = 3,75 \pm 1.98\text{sec}$, $TR = 2,4\text{sec}$), les onsets étant encodés dans la matrice \mathbf{X}^1 . La matrice \mathbf{P} correspond à une base polynomiale d'ordre 4 et les coefficients de dérive sont simulés comme précédemment (cf. sous-section 6.2.1). Un bruit blanc a été superposé aux données : $\mathbf{b}_j^s \sim \mathcal{N}(0, 0.6\mathbf{I}_N)$. Les amplitudes $a_j^{m=1,s}$ dans les pixels non activés ($q_j^{m=1,s} = 0$) ont été tirées dans la loi gaussienne suivante $a_j^{m=1,s} \sim \mathcal{N}(0, v_0^1)$, avec $v_0^1 = 0.3$. Les amplitudes $a_j^{m=1,s}$ dans les pixels activés ($q_j^{m=1,s} = 1$) ont été tirés selon $\mathcal{N}(\mu_1^1, v_1^1)$, avec $(\mu_1^1, v_1^1) = (1.5, 0.3)$. Le RCB est égal à 7.5, ce qui correspond à une situation intermédiaire entre les deux cas extrêmes considérés pour la simulation précédente (RCB élevé égale à 10 et RCB dégradé égal à 3.6). Le Rapport Signal à Bruit simulé varie de 2,5 à 2.7 dB (premier et second scénario de simulation, respectivement).

Résultats intra-sujet obtenus

Nous nous intéressons à deux points qui ont un impact sur la qualité de la détection d'activation au niveau intra-sujet :

1. l'impact de l'estimation de la fonction de réponse hémodynamique lorsqu'un profil adéquat de HRF peut être utilisé (version canonique), évitant d'estimer un grand nombre de paramètres : pour cela, nous comparons les résultats intra-sujet obtenus avec les modèles JDE et SAGLM.
2. l'impact du nombre de paramètres estimés dans le modèle sur la qualité de la détection d'activation : pour cela, nous avons choisi de faire varier le nombre de coefficients pour

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 126 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

estimer la HRF sur 25 secondes : $\Delta_t = 0,2s$ (125 coefficients à estimer), $\Delta_t = 0,4s$ (62 coefficients), $\Delta_t = 0,6s$ (42 coefficients), $\Delta_t = 0,8s$ (31 coefficients) et $\Delta_t = 1s$ (25 coefficients).

La qualité des résultats de détection d'activation est évaluée à travers les cartes de probabilité *a posteriori* (*Posterior Probability Maps* en anglais : PPM), dont la présentation a été faite en section 4.2.2.1 du chapitre 4⁶

En chaque voxel, nous avons calculé la probabilité *a posteriori* PPM que l'amplitude d'activation soit supérieure à un seuil $\gamma = 5\%$ du niveau moyen du signal BOLD. En pratique, il faut noter que lorsque l'on utilise le logiciel SPM, les données sont préalablement centrées sur 0 avant modélisation. Dans notre cas, la ligne basale est intégrée dans le modèle : elle est capturée par le terme $\mathbf{P}\ell_j$ ⁷, de sorte que le zéro en ordonnée des courbes de HRF soit relatif à cette ligne basale. Les cartes ont ensuite été seuillées à 95% (probabilité $p > 0.95$) : les voxels considérés actifs sont ceux pour lesquels la probabilité que l'amplitude d'activation soit supérieure à γ , est supérieure à 95% : en chaque voxel j et pour chaque condition m , on calcule $p(a_j^m > \gamma) > 95\%$, a_j^m correspondant au BRL en j , pour la condition m .

Pour le modèle JDE comme SAGLM, le schéma d'inférence par MCMC comprend 2000 itérations après la période de chauffe, nombre réaliste semblable à celui que l'on utilise dans le cas de données réelles.

La Fig. 6.3 présente les résultats obtenus, pour le scénario de simulation où la HRF est fixée à la version canonique, et avec chaque méthode intra-sujet (SAGLM ou JDE). Les résultats obtenus dans le second cas de simulation (HRF différant de la version canonique) sont présentés en Fig. 6.4. Dans chaque cas, nous indiquons la valeur de la sensibilité, de la spécificité et la valeur prédite positive. La sensibilité (Taux de Vrais Positifs : TVP)⁸ reflète la capacité à détecter correctement les voxels activés, la spécificité (SPC)⁹ reflète la capacité à classer correctement les voxels non activés et la valeur prédite positive (VPP)¹⁰ correspond à la probabilité qu'un voxel détecté comme activé par le modèle soit véritablement activé¹¹.

Tout d'abord, nous observons que pour le modèle JDE et pour les deux scénarios de simulation considérés, la capacité du modèle à détecter les voxels activés augmente lorsque le pas d'échantillonnage augmente, c'est-à-dire lorsque le nombre de coefficients estimés pour la HRF diminue. Pour un pas d'échantillonnage de 0.2s, soit 125 coefficients estimés sur 25 secondes, le taux de voxels activés détecté est très bas, avec une sensibilité égale à 0,4 dans le premier scénario de simulation (première ligne de la Fig. 6.3) et de 0,45 dans le second cas (première ligne de la Fig. 6.4). À l'inverse, pour $\Delta_t = 1s$, soit 25 coefficients estimés pour la HRF, les motifs

6. Au cours des itérations du schéma MCMC, les amplitudes d'activation *a posteriori* sont tirées dans un mélange de deux gaussiennes. On considère donc que dans chaque voxel, l'amplitude d'activation finale appartient à un mélange à 2 classes (moyennes : la moyenne de la classe activée et la moyenne de la classe non activée, qui est nulle, variances : la variance de la classe activée et la variance de la classe non activée).

7. Nous rappelons l'équation du modèle JDE : $\forall j = 1, \dots, J, \quad \mathbf{y}_j = \sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}_m \mathbf{h}_j + \mathbf{P}\ell_j + \mathbf{b}_j$. (cf. Eq. 5.32).

8. $\text{TVP} = \frac{\#VP}{\#VP + \#FN}$

9. $\text{SPC} = \frac{\#VN}{\#VN + \#FP}$

10. $\text{VPP} = \frac{\#VP}{\#VP + \#FP}$

11. Comme présenté au paragraphe 4.2.1.2 du chapitre 4, les abréviations VP, VN, FP, FN signifient «Vrais Positifs», «Vrais Négatifs», «Faux Positifs» et «Faux Négatifs», respectivement.


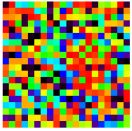
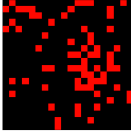
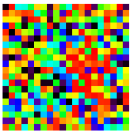
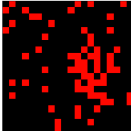
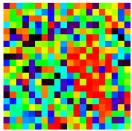
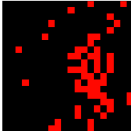
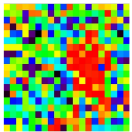
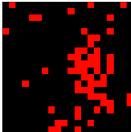
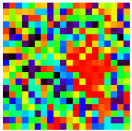
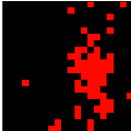
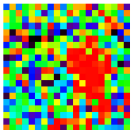

Vérité terrain	Type d'analyse	Résultats de détection d'activation					
	JDE	Δ_t	PPM	PPM seuillées	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédite positive
		0,2s			0,4	0,9	0,46
		0,4s			0,46	0,92	0,55
		0,6s			0,52	0,96	0,74
		0,8s			0,55	0,95	0,72
		1s			0,67	0,96	0,81
	SAGLM				0,71	0,97	0,84

FIGURE 6.3 – Résultats intra-sujet obtenus avec les modèles JDE et SAGLM, pour le scénario de simulation où la HRF simulée est canonique. **A gauche** : Vérité terrain - **en haut** : carte des amplitudes de réponse simulées et **en bas** : labels d'activation : voxels activés en **rouge** et voxels non activés en **noir**. Les cartes de probabilité *a posteriori* (PPM) sont présentées. Pour chaque voxel, le calcul est réalisé en évaluant la probabilité que la valeur de l'amplitude d'activation estimée (BRL) soit supérieure à un seuil donné γ , la distribution *a posteriori* du paramètre étant approximée à un mélange bigaussien (on prend $\gamma = 5\% \mathbf{Y}_m$, avec \mathbf{Y}_m le signal moyen à travers les points temporels). Après seuillage, seules les probabilités $PPM > 0.95$ sont alors conservées, formant des cartes binaires avec des clusters que l'on considère comme significativement activés.

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 128 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante


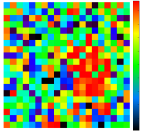
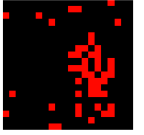
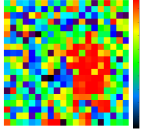

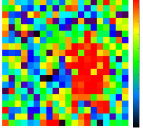

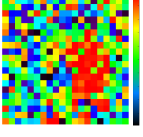

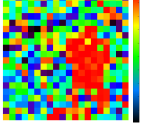

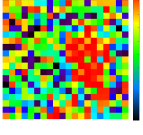
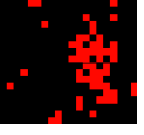
Vérité terrain	Type d'analyse	Résultats de détection d'activation					
		δ_t	PPM	PPM seuillées	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédite positive
	JDE	0, 2s			0,45	0,96	0,72
		0, 4s			0,56	0,98	0,83
		0, 6s			0,6	0,97	0,81
		0, 8s			0,65	0,96	0,72
		1s			0,77	0,95	0,77
	SAGLM				0.6	0.96	0.77

FIGURE 6.4 – Résultats intra-sujet obtenus avec les modèles JDE et SAGLM, pour le scénario de simulation où la HRF simulée est différente de la version canonique. **A gauche** : Vérité terrain - **en haut** : carte des amplitudes de réponse simulées et **en bas** : labels d'activation : voxels activés en **rouge** et voxels non activés en **noir**. Les cartes de probabilité *a posteriori* (PPM) sont présentées. Pour chaque voxel, le calcul est réalisé en évaluant la probabilité que la valeur de l'amplitude d'activation estimée (BRL) soit supérieure à un seuil donné γ , la distribution *a posteriori* du paramètre étant approximée à un mélange bigaussien (on prend $\gamma = 5\% \mathbf{Y}_m$, avec \mathbf{Y}_m le signal moyen à travers les points temporels). Après seuillage, seules les probabilités $PPM > 0,95$ sont alors conservées, formant des cartes binaires avec des clusters que l'on considère comme significativement activés.

d'activation détectés sont bien plus proches de la vérité terrain, avec une sensibilité de 0,67 dans le premier scénario de simulation (avant-dernière ligne de la Fig. 6.3) et de 0,77 dans le second scénario (avant-dernière ligne de la Fig. 6.4). La spécificité quant à elle reste stable, au-dessus de 0,9. En effet, le motif d'activation est de petite taille par rapport au nombre de pixels non activés : de ce fait, le taux de Vrais Négatifs a tendance à être très supérieur au taux de Faux Positifs, induisant une valeur élevée de la spécificité, un peu en-dessous de 1.

En ce qui concerne la valeur prédite positive, on observe pour le premier scénario de simulation une tendance globale à augmenter avec le pas d'échantillonnage, mais avec une valeur de 0,74 pour $\Delta_t = 0,6$ s, légèrement supérieure à la valeur 0,72, obtenue pour $\Delta_t = 0,8$ s. Cependant, dans le second scénario, la valeur prédite positive fluctue entre 0,72 pour $\Delta_t = 0,2$ s et 0,83 pour $\Delta_t = 0,4$ s, les valeurs sont toujours élevées, au-dessus de 0,7 et on n'observe pas d'augmentation ou diminution liée au pas d'échantillonnage. Ainsi, on ne peut pas vraiment relier les performances du modèle JDE concernant la détection des pixels non activés au nombre de paramètres estimés.

Nous observons que l'écart entre les modèle JDE et SAGLM change en fonction du scénario de simulation considéré. Dans le cas où la HRF simulée est canonique, la VPP obtenue avec le modèle SAGLM (0,71) est supérieure à toutes les valeurs obtenues avec le modèle JDE, tandis que lorsque la HRF simulée diffère de la canonique, la VPP du SAGLM (0,65) est inférieure à plusieurs VPP du JDE (0,83 pour $\Delta_t = 0,4$ s, 0,81 pour $\Delta_t = 0,6$ et 0,77 pour $\Delta_t = 1$ s). Ainsi, lorsque l'on souhaite étudier la capacité du modèle à classifier comme activés les voxels qui le sont véritablement, le modèle SAGLM semble donc plus adapté si la HRF est canonique, et le modèle JDE plus adapté si la HRF diffère de la version canonique. Concernant les valeurs de sensibilité, on observe également que le modèle SAGLM reste plus performant lorsque la HRF est canonique. Même en considérant les résultats JDE les plus performants, obtenus avec le pas d'échantillonnage $\Delta_t = 1$ s, la valeur de sensibilité du JDE est de 0,67 (avant-dernière ligne de la Fig. 6.3), légèrement inférieure à celle obtenue avec le SAGLM (0,71, dernière ligne de la Fig. 6.3). Mais lorsque la HRF diffère largement de la version canonique, le modèle JDE détecte mieux les pixels activés : pour le second cas de simulation, la valeur de la sensibilité obtenue par le modèle SAGLM (0,6, dernière ligne de la Fig. 6.4) est inférieure à celle obtenue avec le modèle JDE pour les pas d'échantillonnage $\Delta_t = 0,8$ s et $\Delta_t = 1$ s (0,65 et 0,77, cf. les deux avant-dernières lignes de la Fig. 6.4). Par ailleurs, lorsque la HRF simulée est canonique, nous observons que le motif d'activation détecté par le modèle JDE pour $\Delta_t = 0,2$ s (sensibilité de 0,45 et VPP=0,77, première ligne de la Fig. 6.4) est comparable au motif détecté dans le premier cas de simulation pour un pas d'échantillonnage situé entre 0,4 et 0,8 secondes (sensibilité de 0,46 et 0,52, respectivement et VPP=0,55 et 0,74, première et deuxième lignes de la Fig. 6.4).

Ainsi, il semble que la détection d'activation, évaluée ici via les cartes de PPM, soit meilleure lorsque le nombre de coefficients estimés pour la HRF diminue. Nous nous interrogeons à présent sur l'évolution des performances d'estimation avec le pas d'échantillonnage. Pour cela, nous avons comparé l'estimation de la HRF en fonction du scénario de simulation et du pas d'échantillonnage considérés, les résultats sont présentés en Fig. 6.5. Pour les deux scénarios de simulation, nous constatons que la HRF estimée est la plus proche de la canonique lorsque le pas d'échantillonnage est minimal ($\Delta_t = 0,2$ s). Plus le pas d'échantillonnage augmente, c'est-à-dire plus le nombre de coefficients diminue, plus la HRF estimée s'écarte de la valeur simulée. Par exemple, les temps d'arrivée au pic (TTP) des HRFs estimées pour $\Delta_t = 1$ s s'écartent de 1 à 1,5s de la valeur du TTP de la HRF simulée, et ce pour chaque scénario de simulation : le TTP estimé est de 4s dans le premier cas de simulation, pour un TTP simulé de 5s (cf. Fig. 6.5(a)) et le TTP

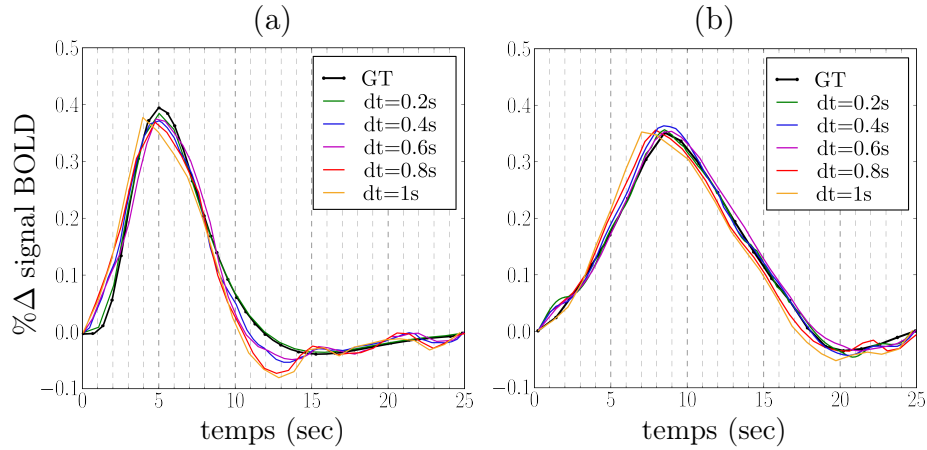


FIGURE 6.5 – HRFs estimées avec l'approche JDE, pour les deux scénarios de simulation et les cinq pas d'échantillonnage choisis. Les HRFs simulées (vraies formes) sont en **traits noirs** (notation GT pour *Ground Truth*, vérité terrain). **(a)** : Dans le premier cas de simulation, la HRF simulée correspond à la version canonique. **(b)** : Dans le second cas de simulation, la HRF simulée diffère nettement de la version canonique.

estimé est de 7s dans le deuxième cas de simulation, pour un TTP simulé de 8.5s (cf. Fig. 6.5(b)). Pour $\Delta_t = 0,8$ s, l'écart à la HRF simulée est moins important, avec un TTP estimé de 4.8s dans le premier cas de simulation (écart de 0,2s à la simulation), et de 7s dans le deuxième cas (écart de 0,5s à la simulation). Ainsi, si l'on choisit un pas d'échantillonnage trop grand, il est plus difficile de comparer des régions dont l'hémodynamique est proche (notamment, on différenciera difficilement deux HRFs dont les TTP diffèrent de 0,5s seulement). Nous observons ici que l'estimation reste correcte, notamment pour ce qui est du TTP estimé, jusqu'à $\Delta_t = 0,6$ s, et ce pour chaque cas de simulation.

En pratique, si l'on s'intéresse à la fois à la localisation des aires activées et à l'estimation de l'hémodynamique, il vaut mieux éviter de prendre un pas d'échantillonnage trop grand ($\Delta_t = 1s$). Pour les simulations considérées ici, un pas d'échantillonnage de l'ordre de 0,6 ou 0,8 secondes constitue un bon compromis : comme nous l'avons constaté ici (Fig. 6.3, Fig. 6.4 et Fig. 6.5) de tels pas d'échantillonnage assurent une estimation fine de la réponse hémodynamique et permettent de détecter un pourcentage important des voxels activés.

Ces résultats au niveau intra-sujet confirment ce que nous observons au niveau du groupe : lorsque la réponse hémodynamique réelle est canonique ou proche de la réponse canonique, le modèle SAGLM, qui présuppose une réponse hémodynamique canonique, fournit de meilleurs résultats pour la détection d'activation que le modèle JDE. En revanche, lorsque la réponse réelle diffère de la version canonique, son estimation à travers le modèle JDE assure une meilleure détection d'activation qu'un modèle supposant une forme de réponse canonique. Il est à noter que dans les deux scénarios de simulation, le modèle JDE estime de manière précise la réponse hémodynamique malgré le faible rapport signal à bruit, comme nous l'avons observé au niveau du groupe (cf. Section 6.2.1).

6.3 Validations sur données réelles

6.3.1 Les données utilisées

Le groupe de sujets utilisé comprend quinze jeunes adultes (âge moyen de 23,2 ans, avec un écart-type de 2 ans), dont le cerveau a été imagé dans un scanner 3T (Tim Trio, Siemens). Les images anatomiques ont été obtenues avec une séquence d'acquisition rapide en écho de gradient, pondérée en T1 (176 coupes, temps de répétition $TR = 2300$ ms, temps d'écho $TE = 2.98$ ms, orientation sagittale, champ de vue de 256 mm, résolution de $1 \times 1 \times 1$ mm³). Les images fonctionnelles ont été acquises avec une séquence EPI (Echo-Planar-Imaging), pondérée en T2 (40 coupes, $TR = 2400$ ms, $TE = 30$ ms, champ de vue de 192 mm, résolution de $3 \times 3 \times 3$ mm³ ou $2 \times 2 \times 3$ mm³). Chaque acquisition fonctionnelle consistait en une session unique comprenant 128 volumes, acquis en imagerie parallèle¹². L'algorithme mSENSE a été utilisé pour la reconstruction des images.

Pour chaque sujet, deux types d'acquisition ont été réalisées : l'une avec une antenne à 12 canaux, l'autre avec une antenne à 32 canaux.

6.3.2 Le paradigme de calibration fonctionnelle : le *localizer*

Le paradigme expérimental choisi consistait en une séquence d'acquisition de 5 minutes, comprenant 80 stimulations courtes, le temps séparant deux stimulations qui se succèdent étant aléatoire (l'asynchronie d'apparition du stimulus prend les valeurs suivantes : 2400 ms, 2700 ms, 3000 ms, 3300 ms, 3600 ms, SOA moyen de 3 s). Ce protocole événementiel rapide a été mis au point dans le but d'identifier très rapidement différentes aires fonctionnelles : les aires cérébrales auditives et visuelles, le cortex moteur ainsi que les régions impliquées dans la compréhension du langage écrit et oral et celles impliquées dans les processus de calcul mental. Ce protocole cognitif, baptisé *localizer*, a été développé par Philippe Pinel [Pinel 2007] et permet de localiser ces différentes régions chez un sujet. Pour ce faire, 10 types de stimulations sont présentées par le logiciel E-prime (Psychology Software Tool, Inc.) :

- 1 et 2) : présentation rapide d'un damier clignotant, horizontal (10 essais) ou vertical (10 essais),
- 3 et 4) action motrice de pression sur un bouton situé sous le pouce droit (5 essais) ou gauche (5 essais), suivant des instructions visuelles présentées sur un écran ;
- 5 et 6) même action motrice de clic droit (5 essais) ou gauche (5 essais), mais en suivant des instructions auditives ;
- 7) lecture silencieuse de phrases courtes présentées à l'écran (10 essais) ;
- 8) écoute de phrases courtes (10 essais) ;
- 9) tâche de calcul mental, la soustraction étant présentée visuellement (10 essais) ;
- 10) tâche de calcul mental, la soustraction étant présentée auditivement (10 essais) ;

20 courtes périodes de repos (présentation d'un écran noir) sont également insérées dans la séquence.

12. Rappel du chapitre 3 : en imagerie parallèle utilisant un facteur d'accélération R , une ligne sur R est échantillonnée dans l'espace-k en 2D, le long de la direction d'encodage de phase. Les différents canaux de l'antenne d'acquisitions possèdent des profils de sensibilité complémentaires, de façon à reconstruire l'image à champ de vue complet à partir du mélange spatial de ces contributions.

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 132 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

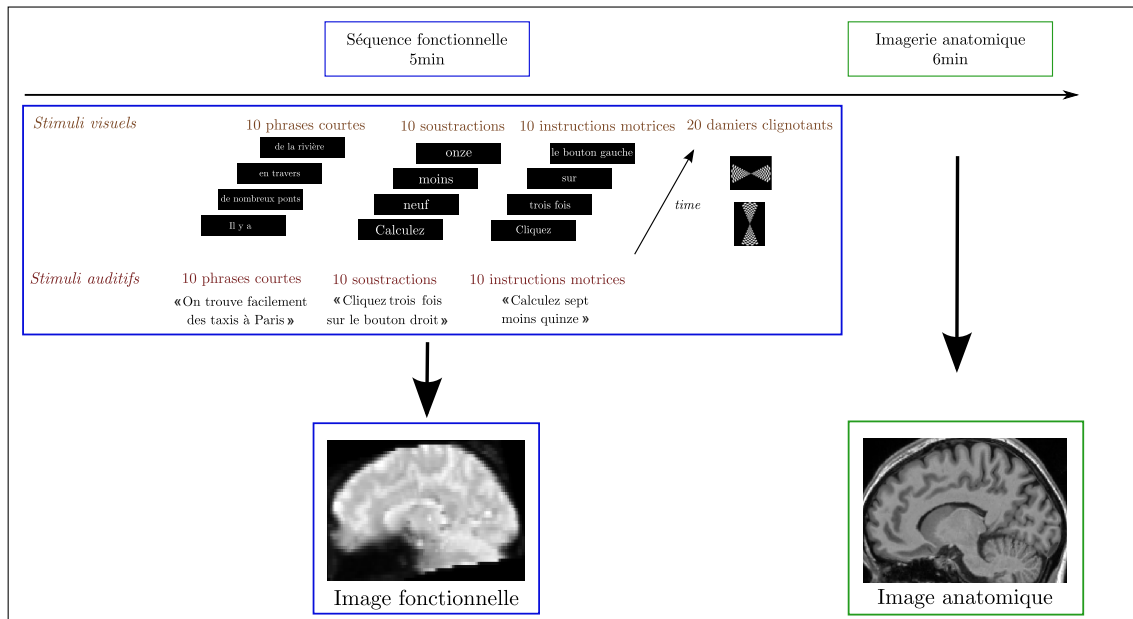


FIGURE 6.6 – Schéma synthétique du déroulement d'une partie du protocole «localizer». Une période d'acquisition fonctionnelle de 5 min est suivie d'une anatomie de 6 min. Les parties concernent l'acquisition de données comportementales (via un questionnaire) et génétique (via le prélèvement d'ADN).

La Fig. 6.6 permet de visualiser le déroulement du protocole fonctionnel «localizer» et présente des exemples de stimuli visuels et auditifs.

Trois acquisitions ont été réalisées avec chaque antenne multi-canaux : une acquisition suivant une résolution planaire standard de $3 \times 3 \text{ mm}^2$ et deux acquisitions avec une résolution planaire de $2 \times 2 \text{ mm}^2$, en utilisant un facteur d'accélération pour l'imagerie parallèle $R = 2$ ou $R = 4$. L'utilisation des facteurs d'accélération a permis de mesurer l'impact du RSB sur la détection d'activation et l'estimation de l'hémodynamique. En effet, comme nous avons choisi de conserver constant le temps d'acquisition d'un volume cérébral ($TR = 2400 \text{ ms}$ pour les deux facteurs d'accélération), la différence entre les deux types d'acquisition porte sur la résolution spatiale, meilleure à $R = 4$: ainsi, le RSB décroît quand R augmente. En imagerie parallèle, il aurait également été possible d'acquérir les deux types de données à la même résolution spatiale, ce qui aurait conduit à un échantillonnage plus rapide à $R = 4$ (TR plus petit).

Un premier travail a consisté à étudier l'impact du choix de l'antenne sur les résultats de détection d'activation en analyse de groupe. Nous avons comparé la sensibilité des résultats obtenus en utilisant les données acquises avec l'une ou l'autre antenne.

6.3.3 Les pré-traitements des données

Le logiciel SPM5 a été utilisé pour le pré-traitement des données : correction du mouvement, correction de *slice timing*, recalage anatomo-fonctionnel, normalisation vers l'espace stéréotaxique MNI et lissage spatial avec un noyau gaussien de largeur à mi-hauteur de 3 mm pour les analyses basées sur le modèle GLM. Ce niveau de lissage correspond à une largeur à mi-hauteur

de 1.5 voxels, ce qui peut apparaître bas, mais a été choisi de façon à pouvoir localiser au mieux l'activité évoquée. En effet, un niveau de lissage trop élevé a tendance à grossir artificiellement les clusters d'activation et à perturber leur localisation [White 2001, Geissler 2005]. Pour les analyses de groupe basées sur les approches intra-sujet JDE et SAGLM, les données normalisées n'ont pas été lissées. Notons que les données ayant été acquises de manière séquentielle, la correction de mouvement a nécessairement été appliquée avant la correction du délai d'acquisition inter-coupes (cf. paragraphe 4.1.2, chapitre 4). Pour ce dernier pré-traitement, la coupe de référence correspond au milieu temporel de l'acquisition du volume.

6.3.4 Une analyse préliminaire : la comparaison de deux antennes d'acquisition du signal IRM

Afin de tirer le meilleur profit des données à notre disposition, une première étude a consisté à sélectionner le jeu de données permettant d'obtenir les résultats statistiques au niveau du groupe les plus sensibles, pour un modèle donné. Nous avons en particulier cherché à comparer les résultats de détection d'activation obtenus au niveau du groupe, selon que l'acquisition des images a été réalisée avec l'antenne 12 ou 32 canaux. Les résultats de détection d'activation sont présentés pour un contraste «moteur» (noté **Cd** - **Cg**, pour «clics gauches moins clics droits»), c'est-à-dire induisant des activations dans le cortex moteur droit (cf. Fig. 6.7 et Table 6.2) et pour un contraste «Calcul - Phrase auditif» (noté **C** - **P** auditif) impliquant des fonctions cognitives de plus haut niveau, pour des stimuli présentés en modalité auditive, avec activations dans le lobe pariétal (cf. Fig. 6.8 et Table 6.3). Cette comparaison des antennes a été réalisée en utilisant seulement le GLM au premier niveau d'analyse, le but étant d'identifier l'antenne permettant d'obtenir les meilleurs résultats de groupe basés sur le GLM, nous nous plaçons ainsi dans des conditions où ce modèle est performant. Les statistiques de T de Student au niveau du groupe ont été calculées avec une calibration non paramétrique par permutations de la distribution de la statistique sous l'hypothèse nulle. Comme nous l'avons vu au chapitre 4, section 4.2.7, cette approche permet d'avoir un contrôle exact du taux de faux positifs, sous des hypothèses peu contraignantes : pour les tests unilatéraux, la distribution des effets sous l'hypothèse nulle est supposée symétrique, ce qui est moins contraignant que l'hypothèse de normalité posée dans le cas de l'inférence paramétrique. De plus, l'inférence statistique non paramétrique permet de régler de manière exacte le problème des comparaisons multiples sans hypothèse supplémentaire, contrairement à l'approche basée sur la théorie des champs aléatoires gaussiens qui requiert un lissage des données avec un large noyau de façon à estimer de manière précise la caractéristique d'Euler. Ainsi, au lieu d'utiliser la correction basée sur les champs aléatoires, nous avons utilisé la toolbox DISTANCE [Mériaux 2006b, Roche 2007b] de SPM5 pour obtenir nos résultats statistiques au niveau du groupe. Cette toolbox permet d'effectuer des corrections à la fois au niveau du cluster et au niveau du voxel en utilisant une approche par permutation de signes pour les tests T à un échantillon (cf. paragraphe 4.2.7 du chapitre 4). Nous avons effectué une correction pour les comparaisons multiples au niveau du cluster et du voxel en utilisant $N = 2^{15}$ permutations, avec un seuil de significativité $\alpha = 0,05$. Pour l'inférence au niveau du cluster, nous avons utilisé un seuil de formation des clusters avec une p-valeur non corrigée au niveau du voxel : $p_{\text{val}}^{\text{vox}} = 0,001$ et une p-valeur non corrigée au niveau du cluster : $p_{\text{val}}^{\text{clust}} = 0,05$. Les résultats obtenus en utilisant les données acquises à la résolution standard ($3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$) ou celles acquises à la résolution la plus fine ($2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$) conduisant aux

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 134 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

mêmes conclusions, nous ne présentons ci-dessous que les résultats basés sur les données acquises à la résolution la plus fine, pour les deux facteurs d'accélération.

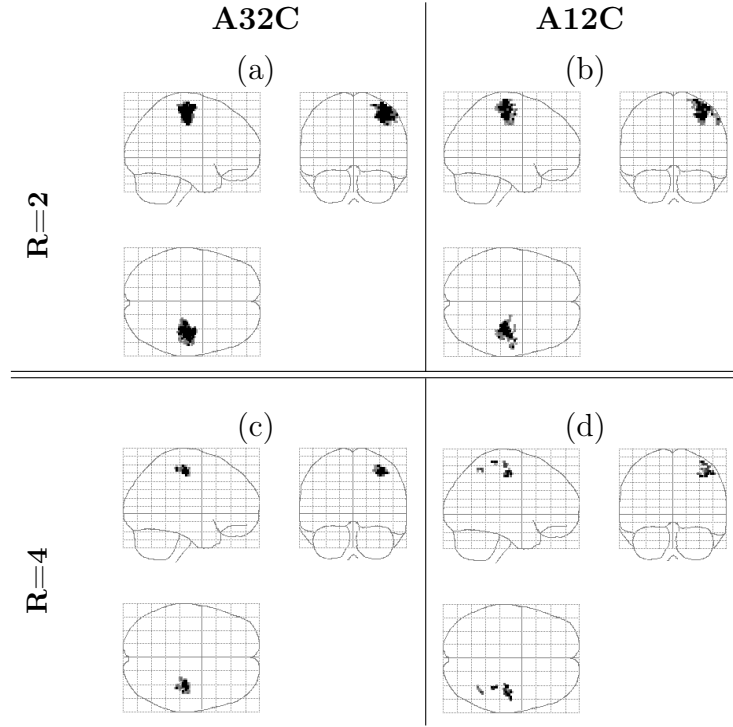


FIGURE 6.7 – Analyses à effets aléatoires pour le contraste **Cd - Cg** («clics gauches moins clics droits») et les facteurs d'accélération $R = 2$ (a-b) et $R = 4$ (c-d), les données ayant été acquises avec l'antenne à 32 canaux (A32C : (a,c)) ou 12 canaux (A12C : (b,d)). Les cartes statistiques ont été seuillées de la manière suivante : $p_{\text{val}}^{\text{vox}} < 0,001$ non corrigée, et $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ pour les p-valeurs corrigées pour les comparaisons multiples en utilisant une calibration par permutations.

TABLE 6.2 – Comparaisons au niveau du groupe de l'impact de l'utilisation des antennes à 32 (A32C) et 12 canaux (A12C), pour le contraste **Cd - Cg** : «clics gauches moins clics droits» ($R = 2$ et $R = 4$). Au niveau du cluster, la correction FWER est utilisée : $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ (les valeurs significatives sont rapportées en **gras**).

		Statistiques de groupe				
		Au niveau du cluster		Au niveau du voxel (pic)		
	Antenne d'acquisition	$p_{\text{val}}^{\text{clust}}$ corr.	Taille	$p_{\text{val}}^{\text{vox}}$ corr.	T-valeur	Position (mm)
$R = 2$	A32C	< 0,001	395	< 0,001	10,18	[36 -22 54]
	A12C	0,001	206	0,077	7,25	[32 -24 63]
$R = 4$	A32C	< 0,001	103	0,039	8,43	[36 -20 51]
	A12C	0,08	19	0,687	6,54	[46 -18 54]

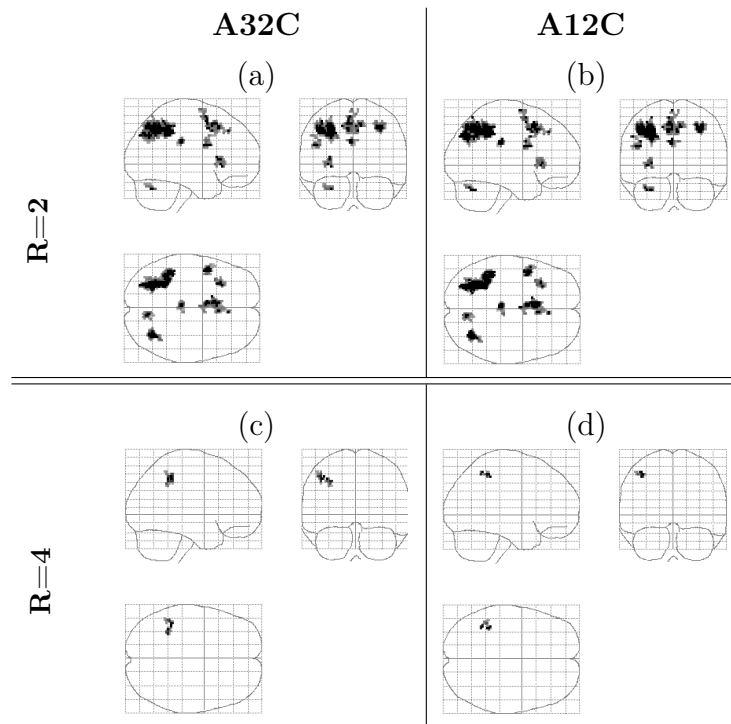


FIGURE 6.8 – Analyses à effets aléatoires pour le contraste **C - P** auditif et les facteurs d'accélération $R = 2$ (a-c) et $R = 4$ (d-f), à partir des données acquises avec l'antenne à 32 canaux (A32C : (a,c)) ou 12 canaux (A12C : (b,d)). Les cartes statistiques ont été seuillées de la manière suivante : $p_{\text{val}}^{\text{vox}} < 0,001$ non corrigée, et $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ pour les p-valeurs corrigées pour les comparaisons multiples en utilisant une calibration par permutations.

TABLE 6.3 – Comparaisons au niveau du groupe de l'impact de l'utilisation des antennes à 32 (A32C) et 12 canaux (A12C), pour le contraste **C - P** auditif ($R = 2$ et $R = 4$). Au niveau du cluster, la correction FWER est utilisée : $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ (les valeurs significatives sont reportées en **gras**).

	Antenne d'acquisition	Statistiques de groupe				
		Au niveau du cluster		Au niveau du voxel (pic)		
		corr. $p_{\text{val}}^{\text{clust}}$	Taille	corr. $p_{\text{val}}^{\text{vox}}$	T-valeur	Position (mm)
$R = 2$	A32C	0,001	507	0,007	8,60	[-36 -45 42]
	A12C	0,001	399	0,055	7,44	[-39 -45 48]
$R = 4$	A32C	0,001	32	0,005	8,34	[-39 -45 45]
	A12C	0,09	19	0,695	6.19	[-39 -45 48]

À ce stade des analyses, il est important de noter que nous considérons ici les clusters plus larges comme représentatifs d'une meilleure analyse, ce qui n'est pas toujours justifié car de larges clusters peuvent aussi dans l'absolu être composé de nombreux Faux Positifs. Cependant, dans notre cas, plusieurs raisons justifient la prise en considération des clusters les plus étendus :

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 136 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

- Le paradigme utilisé a déjà été utilisé de nombreuses fois [Pinel 2007]. La localisation et la taille approximatives des activations associées à chaque contraste d'intérêt ont ainsi été référencées sur une large cohorte de sujets (plusieurs centaines d'individus), ce qui nous a permis de comparer nos résultats à une sorte de vérité terrain [Pinel 2007].
- Ensuite, comme ce paradigme de calibration fonctionnelle induit des activations dans des régions sensorielles (à travers les 10 stimuli de type visuel et auditif), les activations que l'on s'attend à obtenir dans les aires sensorielles primaires sont étendues. Comme notre cohorte comporte un petit nombre de sujets (15 individus) par rapport à la vérité terrain, nous nous attendons à observer de plus petits clusters.
- Enfin, nous considérons ici les acquisitions réalisées avec les deux facteurs d'accélération : le changement de ce facteur a un impact sur la RSB, ce qui tend à réduire la taille des clusters d'activation et la hauteur du pic. Ainsi, l'observation de clusters moins significatifs et plus petits à $R = 4$ est directement reliée à ce paramètre d'acquisition.

De manière générale, pour évaluer la significativité d'une activation, il est important de considérer à la fois la valeur de la statistique au niveau du pic d'activation et l'étendue du cluster ainsi que sa significativité (p-valeur au niveau du cluster) [Poline 1997]. Ainsi, nous prenons en compte ces trois informations pour comparer les clusters d'activation obtenus avec des méthodes ou des paramètres d'acquisition différents. Lorsque le cluster obtenu avec une méthode (resp. une acquisition) est à la fois plus grand, plus significatif et présente un pic plus élevé que le cluster obtenu avec l'autre méthode (resp. l'autre une acquisition), la méthode (resp. l'acquisition) correspondante est alors considérée comme plus adaptée pour la détection de l'activation. Dans la sous-section suivante où nous comparons des méthodes d'analyse intra-sujet et non plus des antennes d'acquisition, les résultats seront examinés sous ce même angle.

En ce qui concerne le contraste **Cd - Cg**, nous observons pour chaque antenne un cluster d'activation dans le cortex moteur droit. Pour l'antenne à 12 canaux, nous observons sur la Fig. 6.7(d) que lorsque le facteur d'accélération est $R = 4$, le cluster unique observé à $R = 2$ est divisé en sous-clusters plus petits ; nous rapportons dans la Table 6.2 (dernière ligne) les résultats concernant le plus gros de ces sous-clusters. Quel que soit le facteur d'accélération, le cluster d'activation détecté par l'antenne à 32 canaux est systématiquement de plus grande taille et de p-valeur au niveau du cluster plus significative que le cluster détecté en utilisant l'antenne à 12 canaux (cf. Table 6.2). À $R = 4$, le cluster obtenu avec l'antenne à 12 canaux n'est d'ailleurs pas significatif ($p_{\text{val}}^{\text{clust}} = 0,08$) et de très petite taille (19 voxels, soit une taille très inférieure à ce qu'on peut attendre pour une activation dans le cortex moteur, suite à un appui du pouce). Le pic d'activation est également plus élevé lorsque l'antenne à 32 canaux est utilisée : la valeur du T de Student à $R = 2$ (resp. $R = 4$) est de 10,18 (resp. 7,43) avec l'antenne à 32 canaux, contre 7,25 (resp. 6,54) avec l'antenne à 12 canaux.

Les résultats correspondants au contraste **C - P** auditif sont consistants, les clusters d'activation obtenus dans la région pariétale gauche sont systématiquement plus étendus, plus significatifs et présentant un pic d'activation plus élevé lorsque l'antenne à 32 canaux est utilisée.

Ainsi, nous pouvons conclure que les données acquises avec l'antenne à 32 canaux permettent d'obtenir des résultats plus significatifs en terme de détection d'activation. Par la suite, nous avons donc choisi d'utiliser ces données plutôt que celles acquises avec l'antenne à 12 canaux pour valider l'approche JDE au niveau d'une population d'adultes sains.

6.3.5 Comparaisons des approches JDE, SAGLM et GLM pour la détection d'activation

Dans cette partie, notre objectif a été d'évaluer l'apport au niveau du groupe de l'utilisation des modèles intra-sujet SAGLM ou JDE au lieu du modèle GLM. Nous avons souhaité comparer ces méthodes en utilisant des données acquises avec l'antenne à 32 canaux et le paradigme localizer, pour lequel la localisation des activations sur données d'adultes sains est déjà connue et documentée [Pinel 2007]. Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur les performances en termes de détection d'activation. La Fig. 6.9 synthétise les différentes étapes de ces comparaisons au niveau du groupe. En particulier, comme on le voit à l'étape n°3, les analyses à effets aléatoires réalisées sont basées soit sur les paramètres intra-sujet $\hat{\beta}_j^m$ estimés au niveau du voxel par le modèle GLM, soit sur les niveaux de réponse neurale également voxelles \hat{a}_j^m issus des modèles SAGLM ou JDE. Dans le cas du GLM, nous récupérons pour chaque sujet s le paramètre $\hat{\beta}_{j,s}^m$ associé au régresseur HRF canonique \mathbf{h}_c , et non le paramètre $\hat{\beta}_{j,s}^m$ associé à la dérivée temporelle de la HRF canonique \mathbf{h}'_c . Suivant d'autres études [Henson 2002, Friston 1998a], nous considérons en effet que l'information relative à l'amplitude de l'effet est capturée par $\hat{\beta}_{j,s}^m$, le paramètre $\hat{\beta}_{j,s}^m$ capturant quant à lui des décalages du pic de la HRF. Notons que la prise en compte des deux paramètres pourrait également être envisagée, suivant par exemple les travaux de Calhoun [Calhoun 2004] qui prend en compte les paramètres associés respectivement à la HRF canonique, sa dérivée temporelle et sa dérivée par rapport au paramètre de dispersion. L'obtention des cartes de T de Student et la correction pour les comparaisons multiples ont été effectuées avec la toolbox DISTANCE, comme expliqué dans la sous-section précédente portant sur la comparaison des antennes d'acquisition.

L'analyse à effets aléatoires menée au niveau du groupe a été centrée sur plusieurs régions sensibles ou impliquées dans des tâches cognitives de haut niveau. Ces régions apparaissent activées lorsque l'on utilise certains contrastes d'intérêt. Nous nous sommes focalisés en particulier sur les contrastes suivants :

- le contraste global *Auditif moins Visuel* ($\mathbf{A} - \mathbf{V}$), pour lequel on s'attend à voir apparaître une activité évoquée dans la région temporale. Ce contraste implique huit types de stimuli (deux actions motrices, l'écoute et la lecture de phrases, des calculs mentaux), présentées soit auditivement, soit visuellement (voir sous-section 6.3.2). Nous avons également étudié la détection d'activation dans le cortex visuel, en utilisant le contraste *Visuel moins Auditif*, qui induit une activité évoquée dans le cortex occipital. Les résultats obtenus pour ces deux contrastes sont en accord avec les observations déjà mentionnées dans la littérature.
- Le contraste *Clic gauche moins Clic droit* ($\mathbf{Cd} - \mathbf{Cg}$) pour lequel on s'attend à voir apparaître une activité évoquée dans le cortex moteur contra-latéral droit. Ce contraste implique en effet des stimuli moteur, les actions étant effectuées par la main droite ou gauche et les instructions étant présentées soit visuellement, soit auditivement.
- Le contraste *Calcul moins Phrase* ($\mathbf{C} - \mathbf{P}$) qui est supposé induire une activité dans les lobes frontaux et pariétaux, les tâches de calcul mental impliquant la mémoire de travail et plus spécifiquement le sillon intra-pariétal. Ce contraste s'appuie sur des stimuli visuels et auditifs. Les stimuli visuels consistent en la lecture de mots, soit des instructions de calcul mental écrites, soit des phrases normales courtes visionnées par le sujet. Les stimuli auditifs consistent en l'écoute de phrases, soit des instructions de calcul mental communiquées

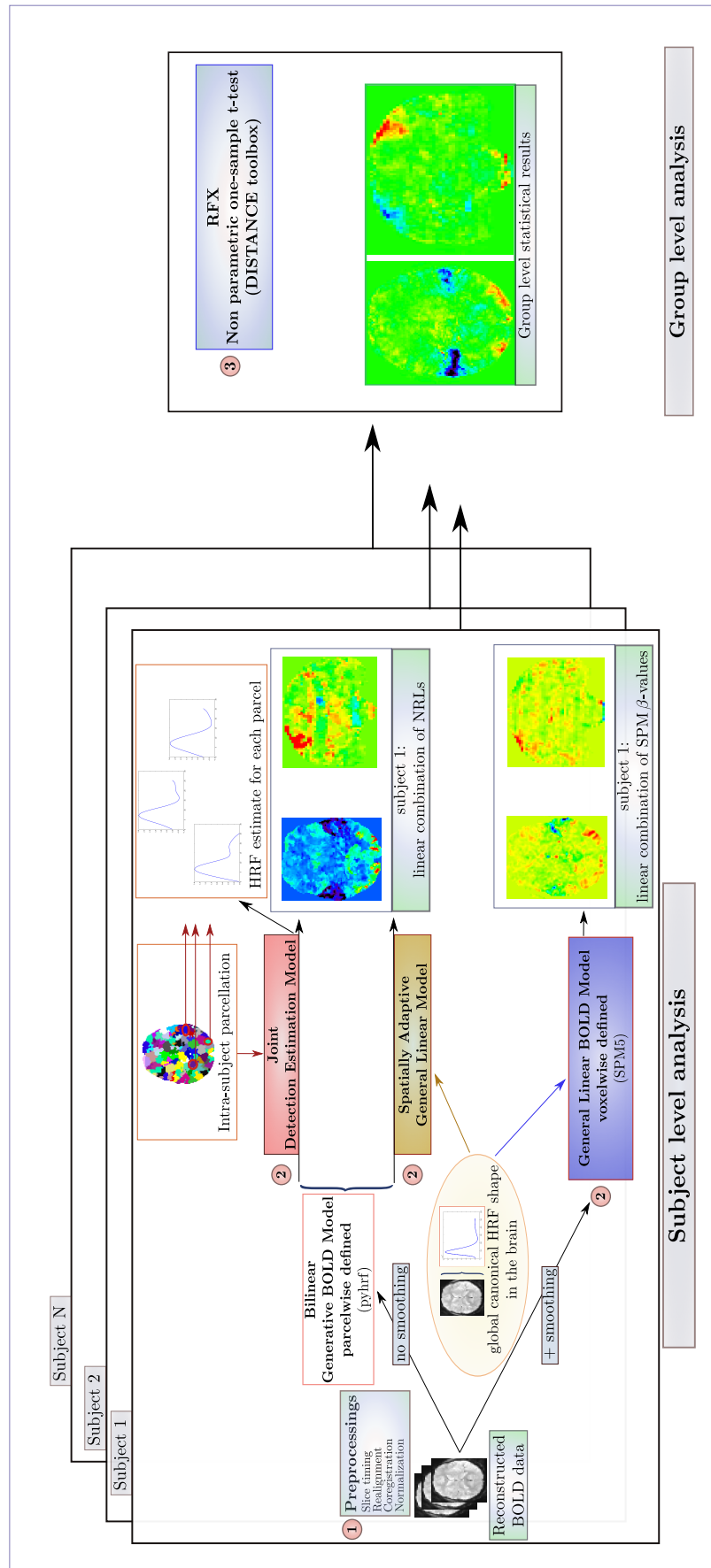


FIGURE 6.9 – Présentation générale des comparaisons au niveau du groupe, basées sur trois types d'inférence au niveau intra-sujet (GLM, SAGLM et JDE). Les statistiques de groupe ont été calculées en utilisant des tests non paramétriques de la toolbox DISTANCE.

oralement au sujet, soit l'écoute de phrases normales courtes.

Pour tous les contrastes d'intérêt, nous avons comparé les performances au niveau du groupe en termes de détection d'activation en utilisant les données acquises avec le facteur d'accélération $R = 2$ (meilleur RSB) et avec le facteur $R = 4$ (faible RSB).

6.3.5.1 Contraste A - V

Pour le contraste **A - V** et le facteur d'accélération $R = 2$, toutes les analyses au niveau du groupe détectent des clusters d'activation approximativement symétriques dans les lobes temporaux, comme illustré en Fig. 6.10(a)-(c). Toutes les analyses statistiques sont significatives, indépendamment du modèle intra-sujet choisi, avec des valeurs de T plus élevées pour les analyses basées sur le modèle GLM et le modèle SAGLM. Les clusters d'activation les plus larges ont été obtenus avec le modèle intra-sujet SAGLM. Les analyses basées sur le modèle JDE fournissent des résultats moins sensibles, mais significatifs (voir Table 6.4 [lignes du haut] pour les détails). En ce qui concerne les résultats obtenus sur les données acquises à $R = 4$, les clusters d'activation détectés par les différentes analyses ont également approximativement la même localisation : le long du sillon temporal supérieur (cortex auditif primaire). Cependant, les différences de taille entre les clusters sont beaucoup plus importantes que celles observées à $R = 2$: le cluster détecté par le modèle JDE est très petit, mais significatif, alors que ceux obtenus avec le GLM et SAGLM sont beaucoup plus larges (Table 6.4 [lignes du bas] pour les détails). L'approche SAGLM permet d'obtenir les résultats les plus significatifs, à la fois au niveau du cluster et au niveau du voxel, avec des p -valeurs $p_{\text{val}} < 0,05$. La significativité de détection au niveau du voxel et au niveau du cluster semblent plus élevée avec les analyses GLM. Ces résultats semblent montrer qu'il y a une perte de significativité importante due à l'estimation de la forme hémodynamique dans les cortex auditifs. Dans le cadre de cette étude, il semble donc que la HRF canonique soit relativement bien adaptée pour modéliser la réponse dans le système auditif et permettre la détection d'activation dans le cortex auditif primaire.

Des conclusions similaires ont été obtenues pour le contraste *Visuel - Auditif*.

6.3.5.2 Contraste Cd - Cg

Comme le montre la Fig. 6.11(a)-(c) et la Table 6.5 pour $R = 2$, toutes les analyses à effets aléatoires détectent le même cluster d'activation dans le cortex moteur droit, quel que soit le modèle intra-sujet choisi. La méthode GLM fournit des résultats plus significatifs au niveau du cluster, comme présenté en Table 6.5 [lignes du haut]. Cependant, la méthode SAGLM permet d'obtenir les valeurs de pics les plus élevées. De la même manière qu'avec les résultats sur simulations (premier scénario dans la section 6.2), le niveau de lissage des données (GLM) et la régularisation spatiale (SAGLM) conduisent à un compromis différent concernant l'étendue du cluster et la valeur du pic. Les analyses basées sur le GLM ont tendance à fournir des clusters de taille plus grande tandis que les analyses basées sur le SAGLM ont tendance à favoriser l'obtention de pics plus élevés. On observe ainsi sur données réelles le bénéfice d'une estimation régionale du niveau de régularisation spatiale, à la place de l'application d'un niveau de lissage global, c'est-à-dire invariant sur l'ensemble du cerveau.

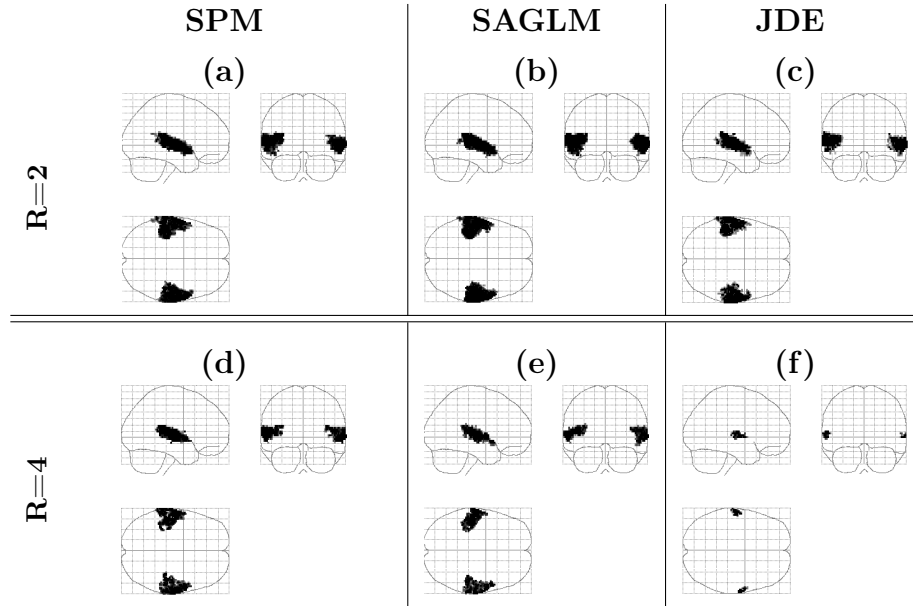


FIGURE 6.10 – Analyses à effets aléatoires pour le contraste **A - V** et les facteurs d'accélération $R = 2$ (a-c) et $R = 4$ (d-f), basées sur les approches intra-sujet GLM (a,d), SAGLM (b,e) ou JDE (c,f). Les cartes statistiques ont été seuillées de la manière suivante : $p_{\text{val}}^{\text{vox}} < 0,001$ non corrigée, et $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ pour les p-valeurs corrigées pour les comparaisons multiples en utilisant une calibration par permutations.

TABLE 6.4 – Comparaisons au niveau du groupe de l'impact des approches intra-sujet JDE, SAGLM et GLM, pour le contraste **A - V** ($R = 2$ et $R = 4$). Au niveau du cluster, la correction FWER est utilisée : $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ (les valeurs significatives sont rapportées en **gras**).

		Résultats statistiques de groupe				
		Au niveau du cluster		Au niveau du voxel (pic)		
	Inférence intra-sujet	corr. $p_{\text{val}}^{\text{clust}}$	Taille	corr. $p_{\text{val}}^{\text{vox}}$	T -valeur	Position (mm)
$R = 2$	GLM	< 0,001	1023	< 0,001	12,57	[64 -10 0]
		< 0,001	1003	< 0,001	9,42	[-60 -8 -6]
	SAGLM	< 0,001	1108	< 0,001	10,6	[64 0 -3]
		< 0,001	1135	0,005	10,12	[-44 -24 9]
	JDE	0,001	909	0,001	9,96	[-68 -14 3]
		< 0,001	903	0,008	8,79	[-42 -30 12]
$R = 4$	GLM	< 0,001	597	< 0,001	12,33	[56 4 -3]
		< 0,001	543	0,007	8,65	[-44 -28 9]
	SAGLM	< 0,001	505	0,009	8,52	[44 -26 12]
		< 0,001	447	0,017	8,18	[-42 -18 6]
	JDE	0,04	28	0,068	6,98	[64 -8 0]
		0,005	65	0,09	6,76	[-60 -14 9]

En comparant les méthodes basées sur les modèles SAGLM et GLM au niveau du groupe (voir Fig. 6.11), on décèle que l'estimation de la HRF dans les régions motrices a un impact négatif sur la détection d'activation. En effet, bien que les résultats basés sur le modèle JDE restent significatifs avec une p-valeur $p_{\text{val}} < 0,05$ au niveau du cluster et au niveau du voxel, on observe en Fig. 6.5 une diminution de la significativité statistique [lignes du haut]. Ceci confirme également ce que nous avons observé sur simulations (premier scénario).

Sur le jeu de données le plus bruité ($R = 4$) des conclusions similaires sont obtenues : premièrement toutes les analyses à effets aléatoires ont permis de détecter des clusters d'activation situés au même endroit (voir Table 6.5 [lignes du bas]). Deuxièmement, les analyses basées sur le SAGLM sont les plus significatives au niveau du voxel. Troisièmement, les analyses basées sur le GLM fournissent les clusters d'activation les plus larges, au détriment de la valeur des pics (voir Table 6.5 [lignes du bas]). En ce qui concerne les analyses basées sur le JDE, nous observons une baisse significative en termes de sensibilité statistique : contrairement à ce qui se passe à $R = 2$, la p-valeur au niveau du cluster est ici à peine significative ($p_{\text{val}}^{\text{clust}} = 0,04$), tandis qu'au niveau du voxel la p-valeur n'est pas significative du tout ($p_{\text{val}}^{\text{vox}} > 0,1$). En résumé, la modélisation de la forme de la réponse hémodynamique dans le cortex moteur induit une perte de significativité et nous formulons l'hypothèse que cela est dû à la forme réelle de la HRF dans cette région, vraisemblablement plus proche de la version canonique. Ainsi, il semble sous-optimal de pré-supposer une forme de HRF inconnue lorsqu'un modèle précis est disponible.

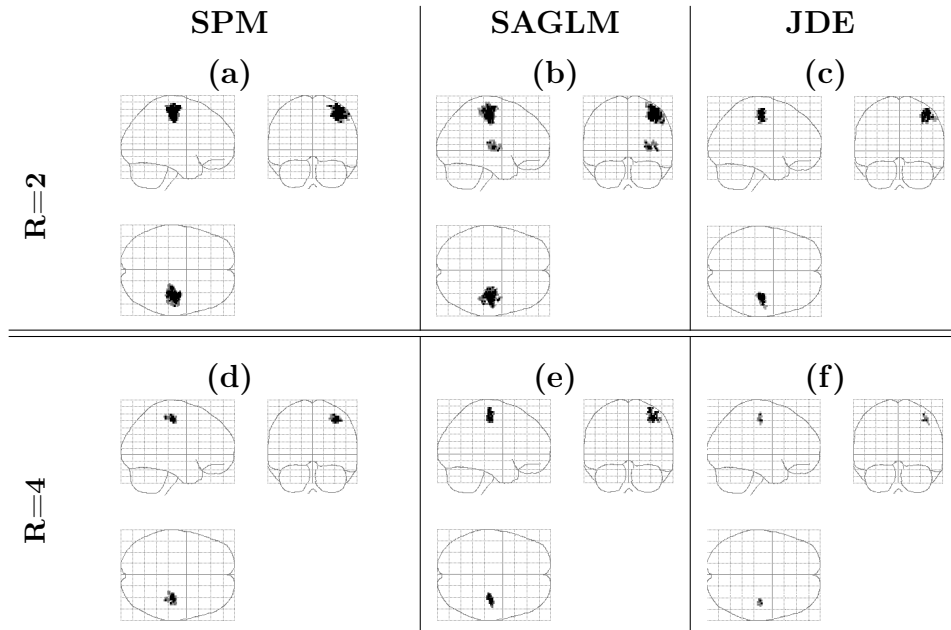


FIGURE 6.11 – Analyses à effets aléatoires pour le contraste Cd - Cg et les facteurs d'accélération $R = 2$ (a-c) et $R = 4$ (d-f), basées sur les approches intra-sujet GLM (a,d), SAGLM (b,e) ou JDE (c,f). Les cartes statistiques ont été seuillées de la manière suivante : $p_{\text{val}}^{\text{vox}} < 0,001$ non corrigée, et $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ pour les p-valeurs corrigées pour les comparaisons multiples en utilisant une calibration par permutations.

Contraste C - P

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 142 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

Pour $R = 2$, toutes les analyses à effets aléatoires permettent de détecter un cluster d'activation localisé dans le cortex pariétal (Frontal Inf.Orb. L. and Frontal Mid. L. [AAL atlas]), comme présenté en Fig. 6.12 (a)-(c). Dans le cortex frontal, les analyses basées sur les modèles GLM ou SAGLM permettent de détecter de petits clusters au milieu et dans la partie inférieure gauche des cortex frontaux (Frontal Inf. Orb. L. et Frontal Mid. L. [AAL atlas]) tandis que l'analyse basée sur le JDE détecte deux clusters de très petite taille, au milieu gauche du cortex frontal. En termes de significativité au niveau du cluster, les analyses basées sur le SAGLM fournissent des résultats plus sensibles que les deux autres méthodes, comme on le voit en Table 6.6 [lignes du haut]. Cependant, l'analyse basée sur le modèle JDE fournit le pic le plus élevé au niveau du voxel. On peut noter que la position du pic dans le sillon intra pariétal reste stable, quelle que soit la méthode intra-sujet utilisée (voir Table 6.6 [lignes du haut]). Nous formulons ici l'hypothèse que l'approche JDE a un impact positif sur la détection d'activation au niveau du groupe, dû au fait que la forme de la HRF dans cette région du cortex pariétal diffère de la version canonique. Cette hypothèse sera explorée de manière plus approfondie en section 6.4.

Sur le jeu de données le plus bruité ($R = 4$), notre étude confirme les résultats précédents. Seules les analyses basées sur les inférences SAGLM ou JDE permettent de détecter un cluster d'activation significatif dans le cortex pariétal gauche, proche de celui détecté à $R = 2$ (comparer la Fig. 6.12(b)-(e) avec la Fig. 6.12(c)-(f) et la Table 6.6 [lignes du haut] avec la Table 6.6 [lignes du bas]). Ceci confirme qu'il est avantageux d'introduire une régularisation spatiale des amplitudes des réponses et de modéliser la forme de la HRF dans les régions où l'hémodynamique diffère de la version canonique, comme nous l'avons vu dans le second scénario de simulation en sous-section 6.2.1. On observe aussi que les analyses basées sur le modèle SAGLM détectent le cluster d'activation le plus large. Les analyses basées sur le JDE fournissent des résultats similaires, beaucoup plus significatifs que ceux obtenus avec la méthode GLM. Au niveau du voxel, la méthode JDE permet à nouveau de retrouver le pic le plus élevé, bien que non significatif, étant donné le faible rapport signal à bruit. Par ailleurs, à $R = 4$, nous recouvrons avec les modèles JDE et SAGLM des régions positionnées approximativement au même endroit (pic vers [-30 -56 45] pour les deux, cf. Table 6.6 [lignes du bas]), non identifiables avec le GLM classique, dont

TABLE 6.5 – Comparaisons au niveau du groupe de l'impact des approches intra-sujet JDE, SAGLM et GLM, pour le contraste $\mathbf{Cd} - \mathbf{Cg}$ ($R = 2$ et $R = 4$). Au niveau du cluster, la correction FWER est utilisée : $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ (les valeurs significatives sont rapportées en **gras**).

		Statistiques de groupe				
		Au niveau du cluster		Au niveau du voxel (pic)		
	Inférence intra-sujet	corr. $p_{\text{val}}^{\text{clust}}$	Taille	corr. $p_{\text{val}}^{\text{vox}}$	T -valeur	Position (mm)
$R = 2$	GLM	< 0,001	454	< 0,001	10, 12	[36 -22 54]
	SAGLM	0,001	390	< 0,001	12, 21	[38 -22 57]
	JDE	0,002	169	0,02	6, 76	[44 -16 48]
$R = 4$	GLM	< 0,001	108	0,006	7, 69	[36 -20 51]
	SAGLM	0,001	89	0,004	8, 59	[32 -20 63]
	JDE	0,042	24	0,72	5, 1	[36 -20 51]

la région détectée a une position beaucoup plus médiane dans le cerveau (pic en $[-4 \ -74 \ 42]$). Pour les deux valeurs de R , ces résultats pour le contraste impliquant des fonctions cognitives indiquent que l'estimation de la HRF a un impact positif sur la sensibilité au niveau du pic. Cependant, il y a un prix statistique à payer au niveau du cluster car les motifs d'activation détectés sont plus petits avec la méthode JDE par rapport à la méthode SAGLM.

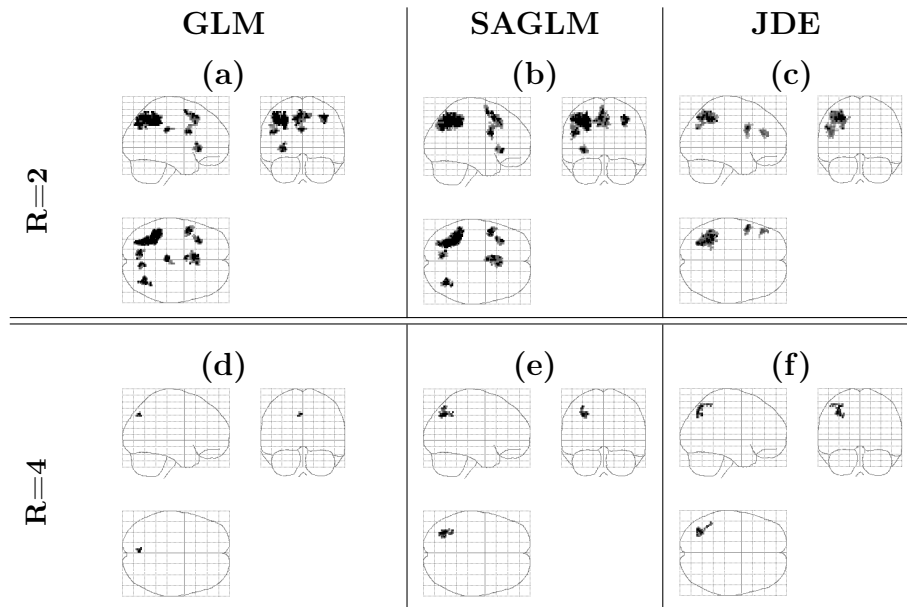


FIGURE 6.12 – Analyses à effets aléatoires pour le contraste **C - P** et les facteurs d'accélération $R = 2$ (a-c) et $R = 4$ (d-f), basées sur les approches intra-sujet GLM (a,d), SAGLM (b,e) ou JDE (c,f). Les cartes statistiques ont été seuillées de la manière suivante : $p_{\text{val}}^{\text{vox}} < 0,001$ non corrigée, et $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ pour les p-valeurs corrigées pour les comparaisons multiples en utilisant une calibration par permutations.

6.4 Étude de la variabilité hémodynamique au niveau du groupe

Dans cette partie, nous étudions de manière plus approfondie le lien entre les résultats de détection d'activation présentés dans la section précédente et la forme de la fonction de réponse hémodynamique sous-jacente.

6.4.1 Les outils d'analyse de la variabilité hémodynamique

6.4.1.1 Définition des régions d'intérêt

Nous avons défini quatre régions d'intérêt en utilisant les clusters apparaissant comme significativement actifs dans les analyses de groupe de détection d'activation (cf. 6.3.5) :

- une région située dans le lobe pariétal gauche définie à partir du contraste **C - P** et désignée sous l'appellation de «région pariétale» (**P**), présentée en rouge sur la Fig. 6.13) ;

TABLE 6.6 – Comparaisons au niveau du groupe de l'impact des approches intra-sujet JDE, SAGLM et GLM, pour le contraste **C - P** ($R = 2$ et $R = 4$). Au niveau du cluster, la correction FWER est utilisée : $p_{\text{val}}^{\text{clust}} < 0,05$ (les valeurs significatives sont rapportées en **gras**).

		Statistiques de groupe results				
		Au niveau du cluster		Au niveau du voxel (pic)		
	Inférence intra-sujet	corr. $p_{\text{val}}^{\text{clust}}$	Taille	corr. $p_{\text{val}}^{\text{vox}}$	T -valeur	Position (mm)
$R = 2$	GLM	< 0,001	574	0,002	8,7	[-28 -66 48]
	SAGLM	< 0,001	780	< 0,001	10,59	[-30 -56 45]
	JDE	< 0,001	617	< 0,001	10,77	[-32 -54 45]
$R = 4$	GLM	0,04	16	0,98	4,7	[-4 -74 42]
	SAGLM	0,004	81	0,67	5,31	[-30 -56 45]
	JDE	0,008	70	0,1	6,7	[-32 -64 42]

- une région située dans le cortex moteur droit, définie à partir du contraste **Cd - Cg** et désignée sous l'appellation de «région motrice» (**M**), présentée en **vert** sur la Fig. 6.13) ;
- deux régions temporales (droite et gauche), définies à partir du contraste **A - V** et globalement désignées sous l'appellation de «région temporale» (**T**), présentée en **bleu** sur la Fig. 6.13) ;
- deux régions occipitales (droite et gauche), définies à partir du contraste **V - A** et globalement désignées sous l'appellation de «région occipitale» (**O**), présentée en **cyan** sur la Fig. 6.13).

Par la suite, nous utiliserons la notation r pour désigner une région, avec $r \in \mathcal{R}$ et $\mathcal{R} = \{P, M, T, O\}$.

Nous avons choisi de délimiter ces régions en prenant l'intersection des clusters significativement actifs des analyses JDE et GLM (cf. Fig. 6.13). En effet, l'objectif étant de comparer les réponses hémodynamiques fournies par chaque approche, il paraît pertinent de comparer les HRFs localisées au même endroit. Du fait de la diminution du RSB, les clusters détectés comme significativement actifs avec le facteur d'accélération $R = 4$ sont beaucoup plus petits que ceux détectés avec $R = 2$. Pour délimiter les régions d'intérêt, nous avons donc utilisé les résultats obtenus pour $R = 2$. Les clusters obtenus à $R = 4$ sont contenus dans ceux apparaissant pour $R = 2$. De plus, la réponse hémodynamique associée à chaque région correspond systématiquement au pic d'activation ; ainsi, les HRFs extraites à $R = 4$ correspondent forcément à des voxels localisés dans les clusters significativement activés à $R = 4$.

Nous analysons les formes des réponses hémodynamiques en nous focalisant principalement sur deux paramètres hémodynamiques d'intérêt : le temps d'arrivée au pic (*Time To Peak*, ou «TTP») et la largeur à mi-hauteur de la HRF (*Full Width at Half Maximum*, ou «FWHM»). Ces paramètres sont d'un intérêt particulier puisqu'il a été montré que le TTP est le paramètre de la HRF le plus stable, tandis que la FWHM est plus variable [Neumann 2003]. Nous évaluons statistiquement l'écart à la HRF canonique des réponses dans les différentes régions étudiées, et ce en comparant les paramètres hémodynamiques obtenus avec le modèle JDE ou GLM.

Nous détaillons ci-dessous la façon dont, pour chaque sujet, les HRFs caractéristiques des différentes régions sont extraites et précisons le calcul du TTP et de la FWHM. Nous expliquons ensuite la manière dont les HRF au niveau du groupe sont calculées avec le modèle JDE, dans le but d'étudier la variabilité hémodynamique à travers les régions.

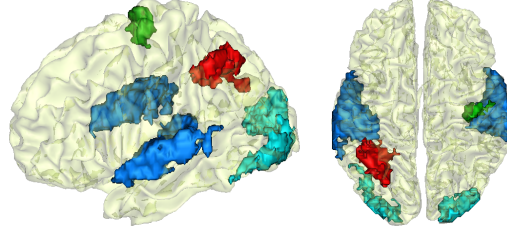


FIGURE 6.13 – Les régions d'intérêt délimitées pour étudier la variabilité hémodynamique à partir des analyses de groupe ($R = 2$). Les plus larges clusters significatifs ($p_{\text{val}}^{\text{clust}} \leq 0,05$, corrigée des comparaisons multiples) des analyses JDE et GLM sont intersectés pour obtenir la région d'intérêt, dans les différents lobes. **À gauche** : Vue sagittale ; **À droite** : Vue Axiale/du dessus. La région pariétale gauche (P) apparaît en **rouge**, l'aire motrice gauche dans le cortex pré-central apparaît en **vert**, les régions temporales bilatérales le long des cortex auditifs sont présentés en **bleu** et les régions occipitales bilatérales apparaissent en **cyan**.

6.4.1.2 Extraction des HRFs intra-sujet

Pour le GLM comme pour le modèle JDE, les HRFs de chaque sujet sont extraites au niveau du pic local d'activation, dans chaque région r . Dans le cas du modèle JDE, le pic est identifié par le voxel présentant l'amplitude d'activation maximale \hat{a}_s^* à travers tous les voxels de la région et toutes les conditions expérimentales qui induisent une activité dans cette région : $\hat{a}_s^* = \max_{j \in r, m}(\hat{a}_{j,s}^m)$. Le cerveau étant divisé en parcelles en amont de la modélisation JDE, on estime une réponse hémodynamique dans chaque parcelle : ainsi, une fois le pic d'activation repéré dans une région r , on récupère la HRF de la parcelle \mathcal{P}_γ dans laquelle se trouve ce pic :

$$\hat{\mathbf{h}}_{r,s}^{\text{JDE}} = \hat{\mathbf{h}}_{\gamma^*,s}^{\text{JDE}}, \text{ tels que } (\gamma^*, j^*, m^*) = \arg \max_{\gamma, j, m} \{ \hat{a}_{j,s}^m | j \in r \cap (\mathcal{P}_\gamma)_\gamma, m = 1 \dots M \}. \quad (6.2)$$

Dans le cas du GLM, le pic d'activation est identifié en repérant le voxel présentant une valeur maximale $\hat{\beta}_s^*$ pour le paramètre $\hat{\beta}$ associé au régresseur portant l'information de la HRF canonique, à travers tous les voxels de la région et toutes les conditions expérimentales qui induisent une activité dans cette région : $\hat{\beta}_s^* = \max_{j \in r, m}(\hat{\beta}_{j,s}^m)$.

La HRF correspondante est calculée pour ce voxel-pic de la manière suivante :

$$\hat{\mathbf{h}}_{r,s}^{\text{GLM}} = \hat{\beta}_{j^*,s}^{m^*} \mathbf{h}_c + \hat{\beta}_{j^*,s}^{m^*} \mathbf{h}'_c, \text{ tels que } (j^*, m^*) = \arg \max_{j, m} \{ \hat{\beta}_{j,s}^m | j \in r, m = 1 \dots M \}. \quad (6.3)$$

6.4.1.3 Calcul des paramètres hémodynamiques

Quelle que soit la méthode d'analyse intra-sujet $\mathcal{M} \in \{\text{GLM}, \text{JDE}\}$, les paramètres de temps d'arrivée au pic et de largeur à mi-hauteur sont calculés de la manière suivante :

$$\text{TTP}_{r,s}^{\mathcal{M}} = \Delta t \arg \max_{d \in \{0, \dots, D\}} (\hat{h}_{d\Delta t}^{\mathcal{M}})_{r,s} \quad (6.4)$$

$$\text{FWHM}_{r,s}^{\mathcal{M}} = \Delta t (d_2 - d_1) |(\hat{h}_{d_1\Delta t}^{\mathcal{M}})_{r,s} = (\hat{h}_{d_2\Delta t}^{\mathcal{M}})_{r,s} = \frac{\max(\hat{h}_{r,s}^{\mathcal{M}})}{2}, \quad d_1 < d_2. \quad (6.5)$$

6.4.1.4 Calcul des HRFs au niveau du groupe

Pour chaque région r , on distingue trois grandes étapes permettant l'obtention des HRFs de groupe à partir des résultats JDE :

1. Extraction de l'intersection des clusters activés les plus larges dans la région r , provenant des analyses de groupe basées sur les méthodes intra-sujet GLM et JDE. On obtient alors une région d'intérêt (cf. Fig. 6.13).
2. Pour chaque sujet s , localisation du voxel-pic d'activation, comme expliqué précédemment (cf. sous-section 6.4.1.2). La HRF correspondante est ensuite pondérée par l'amplitude d'activation \hat{a}_s^* de ce pic. Ainsi, un profil de HRF associé à un niveau d'activation faible aura moins d'impact sur la HRF de groupe qu'un profil de HRF associé à un niveau d'activation élevé. Le calcul des HRFs au niveau du groupe prend donc en compte à la fois le niveau d'activation et la variabilité de la forme de la réponse. Il faut noter que les HRFs au niveau du sujet sont normalisées ($\|\hat{\mathbf{h}}\|^2 = 1$), de façon à ce que le BRL porte toute l'amplitude d'activation.
3. La HRF moyenne au niveau du groupe s'appuie sur les résultats intra-sujet JDE et est calculée de la manière suivante :

$$\bar{\mathbf{h}}_r^{\text{JDE}} = \frac{\sum_{s=1}^S \hat{a}_{j^*,s}^{m^*} \hat{\mathbf{h}}_{r,s}^{\text{JDE}}}{\sum_{s=1}^S \hat{a}_{j^*,s}^{m^*}} \quad (6.6)$$

Les différentes étapes du calcul sont synthétisées en Fig. 6.14.

6.4.2 Caractérisation des réponses hémodynamiques au niveau du groupe à partir des analyses JDE

Ici, nous étudions les HRFs estimées par le modèle JDE. Les réponses hémodynamiques moyennes à travers les sujets sont présentées en Fig. 6.15, pour les facteurs d'accélération $R = 2$ et $R = 4$, et pour les quatre aires cérébrales présentées en Fig. 6.13 (P, M, T, O). Nous observons tout d'abord un gradient d'écart à la version canonique entre les régions. Les réponses moyennes les plus proches de la version canonique correspondent aux régions occipitale et temporale (voir Fig. 6.15(a) - (b)). Dans le cortex moteur, le profil de réponse hémodynamique dévie un peu plus de la version canonique, en particulier en ce qui concerne le délai de réponse hémodynamique (cf. Fig. 6.15(c)). Ces résultats sont cohérents avec la littérature [Boynton 1996, Josephs 1997] et confirment que l'utilisation d'une HRF canonique est appropriée pour détecter une activité

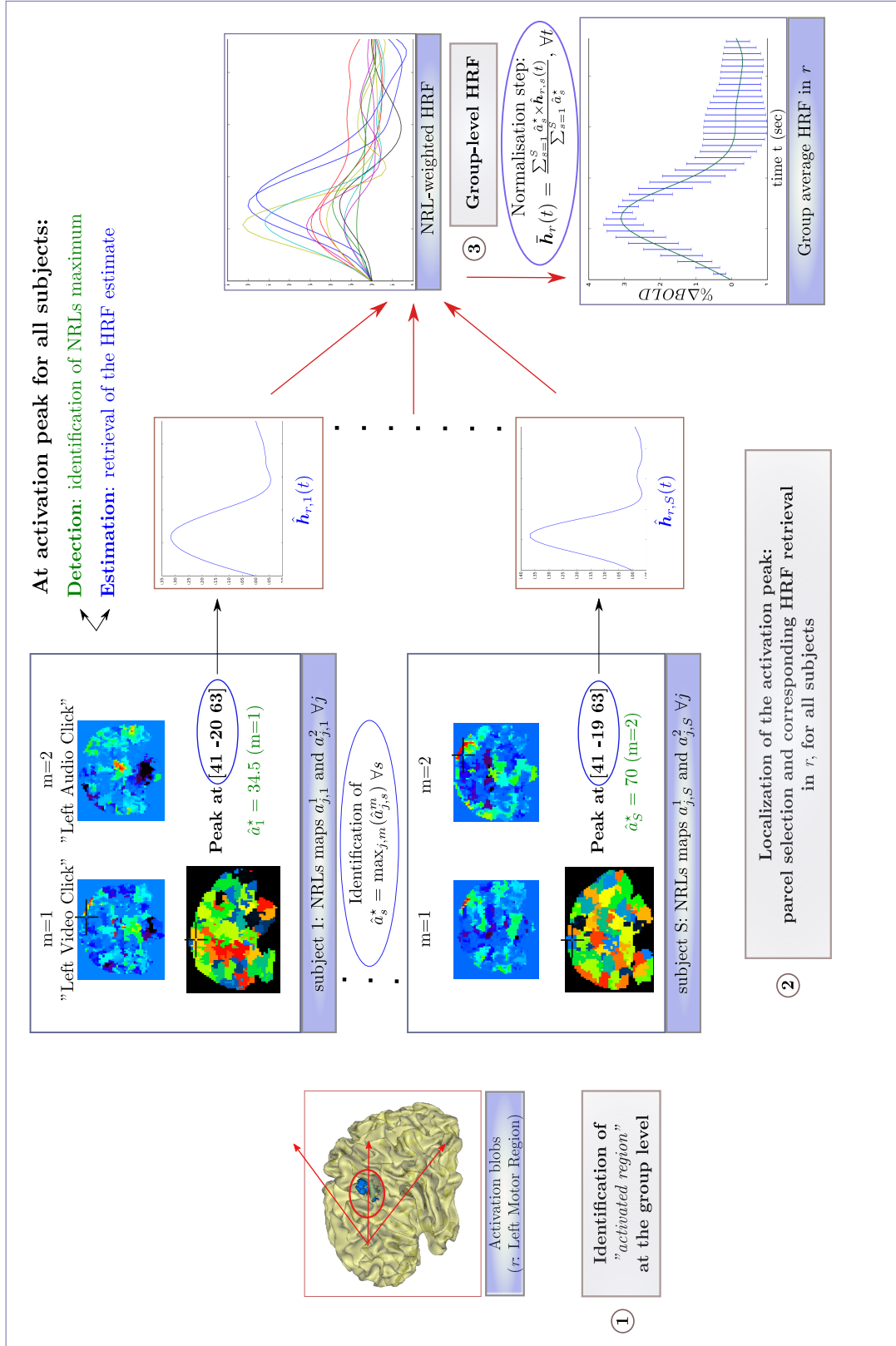


FIGURE 6.14 – Schéma général résumant la façon dont une HRFs intra-sujet est associée à une région $r \in \mathcal{T}$ et la façon dont le calcul de la HRF de groupe est mené. **À gauche** : Position du pic d'activation dans la région r (ici cortex moteur droit), donnée en mm dans l'espace de Talairach. **Au centre** : HRFs par sujet pondérées par l'amplitude d'activation du pic. **À droite** : Calcul de la HRF de groupe normalisée, avec les barres d'erreur correspondantes ($\pm\sigma$), reflétant la variabilité inter-sujets.

évoquée dans les cortex visuels et auditifs. La forme canonique de la fonction de réponse hémodynamique a d'ailleurs été mise en place en modélisant l'hémodynamique dans le cortex primaire visuel [Boynton 1996].

Par ailleurs, comme cela était suggéré par les résultats de détection d'activation, la région présentant le plus grand écart à la version canonique de la HRF est située dans le lobe pariétal (cf. Fig. 6.15(d)), avec un écart concernant à la fois le délai hémodynamique (TTP) et la durée d'activation (FWHM). Comme illustré en Fig. 6.15, les variations du rapport signal à bruit liées à l'utilisation des facteurs d'accélération $R = 2$ et $R = 4$ ont peu d'impact sur les HRFs moyennes au niveau du groupe pour une région donnée. Il semble donc que la diminution du rapport signal à bruit n'induit pas de biais dans l'estimation, c'est-à-dire de tendance à favoriser une forme de HRF plutôt qu'une autre. Cependant, l'écart type de chaque réponse hémodynamique moyenne augmente lorsque le RSB diminue ($R = 4$), et ce pour les régions occipitale et temporale ainsi que pour le cortex moteur. Cette augmentation de la variabilité apparaît clairement au niveau de la queue de la HRF, à proximité du passage par zéro après le pic (*undershoot*, cf. Fig. X au chapitre X), principalement à cause du fait que le signal BOLD diminue fortement après le pic d'activation, ce qui induit plus de fluctuations. Ce phénomène se produit également pour le facteur d'accélération $R = 2$, en raison du fait de la nature du paradigme expérimental, un événementiel rapide comprenant de nombreuses stimulations : la durée très courte de l'intervalle inter-stimuli (approximativement trois secondes) induit un chevauchement des réponses hémodynamiques associées à deux stimulations successives. Ceci rend l'estimation de la queue de la réponse hémodynamique plus difficile dans le cas où des événements consécutifs sont associés à des conditions expérimentales qui induisent une activité évoquée dans la même région.

De plus, en comparant les variances d'estimation (ou écarts-types) à travers les régions pour le facteur d'accélération $R = 2$ (cf. Fig. 6.15), nous observons que la région pariétale est la plus variable. Ceci est en accord avec notre hypothèse selon laquelle l'estimation précise de la réponse hémodynamique dans cette région a un impact positif sur la qualité de la détection d'activations.

La Fig. 6.16 permet de visualiser de manière complémentaire l'écart à la version canonique des réponses hémodynamiques estimées par le modèle JDE, selon les régions. Le même écart est observé pour les réponses hémodynamiques estimées à $R = 2$ et $R = 4$ comme on le voit en Fig. 6.16(a) - (b), respectivement.

6.4.2.1 Etude statistique concernant les paramètres hémodynamiques

Nous nous penchons à présent sur les paramètres hémodynamiques (temps d'arrivée au pic et largeur à mi-hauteur) extraits des HRF estimées par les modèles GLM et JDE. Le temps d'arrivée au pic et la largeur à mi-hauteur sont notés $TTP_{r,s}^{R,\mathcal{M}}$, $FWHM_{r,s}^{R,\mathcal{M}}$ respectivement, pour chaque sujet $s \in \llbracket 1; S \rrbracket$, chaque région $r \in \{P, M, T, O\}$ et chaque facteur d'accélération $R \in \{2, 4\}$, avec $\mathcal{M} \in \{JDE, GLM\}$.

Les boîtes à moustaches présentées sur les Figs. 6.17 - 6.18 permettent de visualiser la répartition du TTP et de la FWHM à travers les sujets, pour chaque région d'intérêt et selon chaque facteur d'accélération. Ces graphiques confirment les résultats précédemment mentionnés concernant les moyennes à travers les sujets des profils hémodynamiques. Dans les régions occipitales et temporale, on observe une grande homogénéité des paramètres autour des valeurs

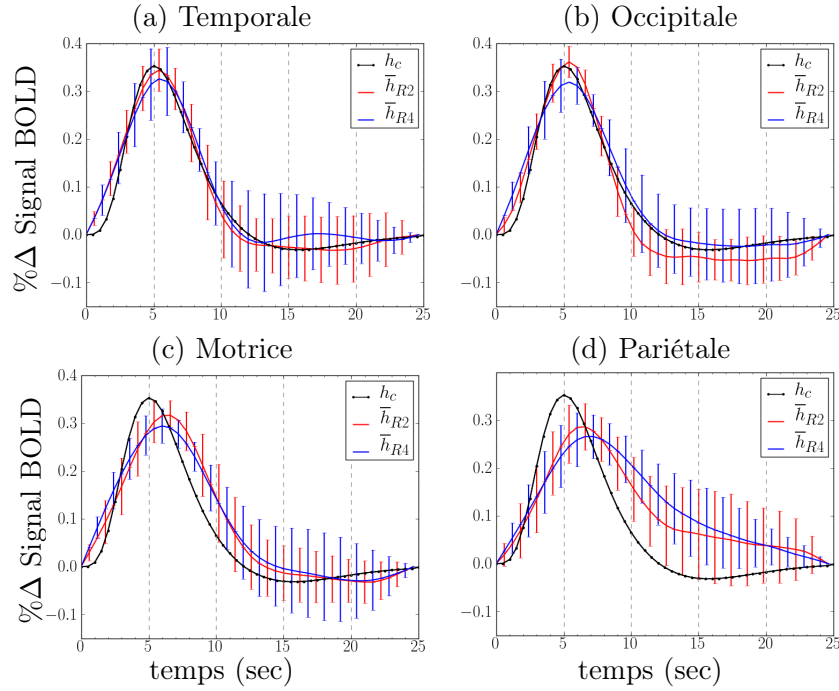


FIGURE 6.15 – Moyenne à travers les sujets des profils hémodynamiques estimés par le modèle JDE, avec les barres d’erreur superposées, pour les régions temporelle (a), occipitale (b), motrice (c) et pariétale (d). Les notations \bar{h}_{R2} et \bar{h}_{R4} correspondent aux HRFs moyennes calculées pour $R=2$ et $R=4$, respectivement. h_c correspond à la HRF canonique.

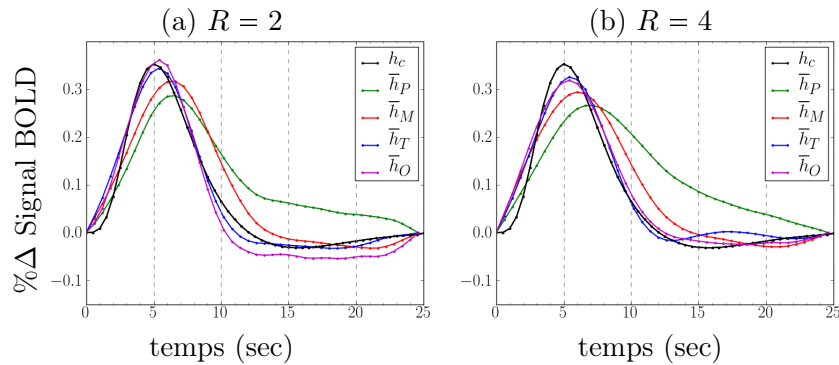


FIGURE 6.16 – HRFs moyennes à travers les sujets calculées pour les facteurs d’accélération $R=2$ (a) et $R=4$ (b). \bar{h}_P , \bar{h}_M , \bar{h}_T , \bar{h}_O désignent les HRFs moyennes dans les régions pariétale, motrice, temporelle et occipitale, respectivement. h_c désigne la HRF canonique.

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 150 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

TABLE 6.7 – Valeur moyenne à travers les sujets des paramètres hémodynamiques $\overline{TTP}_r^{R,\mathcal{M}}$ et $\overline{FWHM}_r^{R,\mathcal{M}}$ en secondes, avec $\mathcal{M} = \{\text{JDE}, \text{GLM}\}$, pour chaque facteur d'accélération $R \in \{2, 4\}$ et dans chaque région $r \in \{\text{P}, \text{M}, \text{T}, \text{O}\}$. Les moyennes à travers les régions et les écarts-types sont également indiqués.

		TTP (s)		FWHM (s)	
	Région r	$\overline{TTP}_r^{R,\text{JDE}}$	$\overline{TTP}_r^{R,\text{GLM}}$	$\overline{FWHM}_r^{R,\text{JDE}}$	$\overline{FWHM}_r^{R,\text{GLM}}$
$R = 2$	Pariétale	6,68	5,17	9,92	5,1
	Motrice	6,4	5,6	7,26	5,08
	Temporale	5,48	5,36	6	5,25
	Occipitale	5,4	4,8	5,55	5,21
	Moyenne	5,99	5,23	7,18	5,16
	Ecart-type	0,64	0,34	1,96	0,08
$R = 4$	Pariétale	7,48	5	9,63	5,11
	Motrice	6,16	5,57	8,36	5,22
	Temporale	6,08	5,47	6,72	5,24
	Occipitale	5,68	4,9	7,33	5,18
	Moyenne	6,35	5,23	8,0	5,19
	Ecart-type	0,78	0,33	1,27	0,06

canoniques¹³, et ce indépendamment du facteur d'accélération et de l'analyse intra-sujet (JDE, GLM). En revanche, un écart important entre les paramètres estimés par le modèle JDE et les valeurs canoniques apparaît dans les régions motrice et pariétale. Les TTPs estimés via le GLM diffèrent également des valeurs canoniques, mais essentiellement dans la région motrice. De plus, les paramètres TTP et FWHM estimés par le modèle JDE prennent systématiquement des valeurs supérieures à celles issues du GLM, qui sont distribuées au-dessus ou en dessous des valeurs canoniques, en fonction du type de paramètre.

Une variabilité inter-sujets plus grande a également été observée dans la région pariétale, comme on le voit sur les Figs. 6.17 - 6.18 : dans cette région, les barres d'erreur sont plus larges pour les deux paramètres hémodynamiques, quelle que soit la valeur du RSB. La Table 6.7 fournit les valeurs moyennes à travers les sujets de ces paramètres pour chaque région : les conclusions tirées des Figs. 6.17 - 6.18 sont confirmées.

Sur ces mêmes Figs, l'inférence JDE permet de faire apparaître un gradient de délai hémodynamique et de durée d'activation à travers les régions. Le gradient de rapidité des régions est le suivant : les régions occipitale et temporale répondent plus vite que la région du cortex moteur gauche, elle-même plus rapide que la région pariétale. Pour $R = 2$, les régions qui répondent le plus rapidement sont également celles pour lesquelles la durée d'activation est la plus courte. Respectivement, les régions les plus lentes ont une durée d'activation plus étendue. Pour $R = 4$, on constate le même gradient, hormis pour la région occipitale pour laquelle la FWHM est plus élevée que dans le cortex temporal.

Ces gradients observés à travers les régions ne sont pas visibles lorsqu'on utilise les résultats hémodynamique obtenus avec la méthode GLM : seules quelques fluctuations autour des valeurs

13. délai d'activation canonique : $TTP_c = 5$ sec, durée d'activation canonique : $FWHM_c = 5.39$ sec

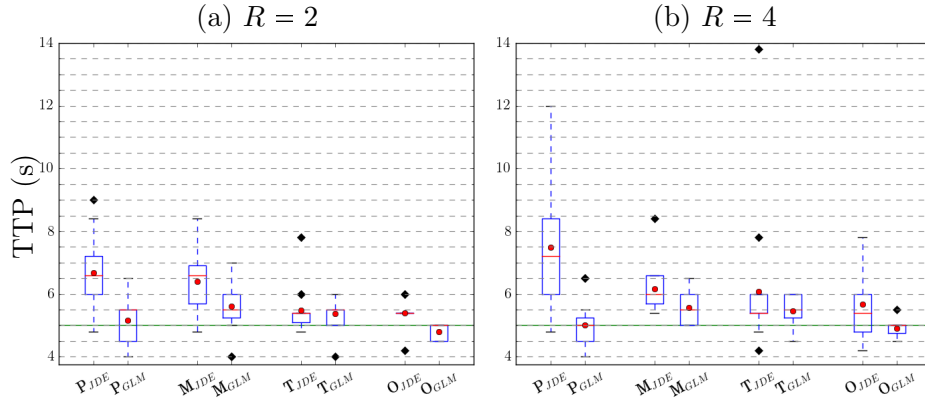


FIGURE 6.17 – Boîte à moustache pour les valeurs de temps d’arrivée au pic (TTP) extraites des HRFs estimées au niveau intra-sujet avec les méthodes JDE et GLM (les valeurs médianes et moyennes apparaissent en **lignes rouges (–)** et **cercles rouges (◦)**, respectivement). Les TTP sont calculés en utilisant l’Eq. (6.4), pour les deux facteurs d’accélération, $R = 2$ (a) et $R = 4$ (b). Les valeurs de TTP obtenues avec les modèles JDE et GLM $\mathcal{M} = \{\text{JDE}, \text{GLM}\}$ sont représentées côte à côte pour chaque région (pariétale : $P_{\mathcal{M}}$, motrice : $M_{\mathcal{M}}$, temporelle : $T_{\mathcal{M}}$ et occipitale : $O_{\mathcal{M}}$). La **ligne verte** est située au niveau de la valeur canonique de TTP, c’est-à-dire 5s.

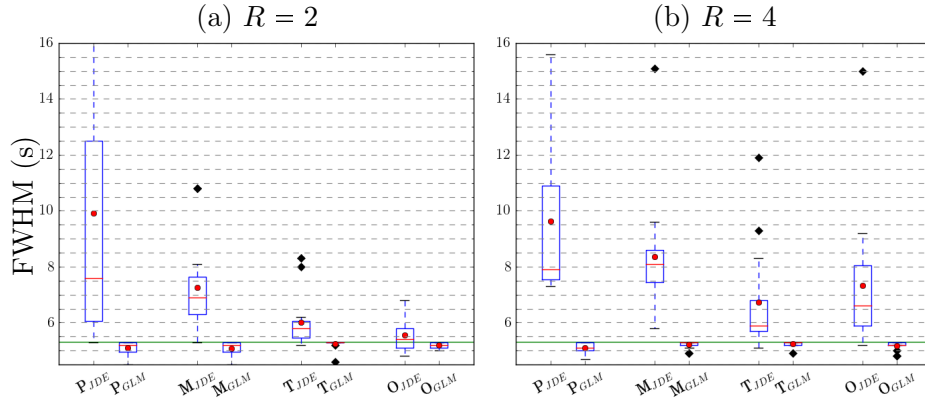


FIGURE 6.18 – Boîte à moustache pour les valeurs de largeurs à mi-hauteur (FWHM) extraites des HRFs estimées au niveau intra-sujet avec les méthodes JDE et GLM (les valeurs médianes et moyennes apparaissent en **lignes rouges (–)** et **cercles rouges (◦)**, respectivement). Les FWHM sont calculées en utilisant l’Eq. (6.5), pour les deux facteurs d’accélération, $R = 2$ (a) et $R = 4$ (b). Les valeurs de FWHM obtenues avec les modèles JDE et GLM $\mathcal{M} = \{\text{JDE}, \text{GLM}\}$ sont représentées côte à côte pour chaque région (pariétale : $P_{\mathcal{M}}$, motrice : $M_{\mathcal{M}}$, temporelle : $T_{\mathcal{M}}$ et occipitale : $O_{\mathcal{M}}$). La **ligne verte** est située au niveau de la valeur canonique de FWHM, c’est-à-dire 5.39 sec.

canoniques du délai d'activation (TTP=5 sec) et de durée d'activation (FWHM=5.39 sec) sont visibles (lignes vertes des Figs. 6.17 et 6.18). En ce qui concerne la durée d'activation, ce constat était attendu puisque le GLM utilisé ici n'inclut pas de régresseur associé à la dérivée vis-à-vis du paramètre de dispersion, qui pourrait capturer des fluctuations de la durée d'activation.

Ainsi, le GLM permet donc seulement de capturer une légère variabilité entre les régions. Au contraire, le modèle JDE permet de capturer une variabilité bien plus grande puisque le modèle FIR¹⁴, non paramétrique, autorise des fluctuations importantes. Les valeurs moyennes à travers les sujets des paramètres TTP et FWHM sont présentées dans la Table 6.7 pour chaque région, chaque analyse intra-sujet et pour les deux facteurs d'accélération.

6.4.2.2 Analyse statistique des paramètres hémodynamiques

Dans cette partie, nous évaluons les variations des paramètres hémodynamiques (TTP et FWHM) liées aux changements du rapport signal à bruit et aux régions cérébrales considérées. Nous avons réalisé pour cela plusieurs Analyses de la Variance (ANOVAs) à deux facteurs : le facteur d'accélération ($R = 2$ ou $R = 4$) et la région d'intérêt ($r \in \mathcal{R}$). Ces ANOVAs sont «à mesures répétées», puisque les paramètres TTP et FWHM pour les différentes valeurs de chaque facteur sont calculés en utilisant les mêmes sujets. Comme précédemment, nous notons les paramètres de la manière suivante : $\overline{\text{TTP}}_r^{R,\mathcal{M}}$ et $\overline{\text{FWHM}}_r^{R,\mathcal{M}}$, \mathcal{M} désignant le modèle intra-sujet utilisé : $\mathcal{M} = \{\text{JDE}, \text{GLM}\}$.

Nous avons réalisé une ANOVA sur chaque paramètre hémodynamique séparément, en fonction de l'inférence intra-sujet utilisée. Les résultats sont présentés dans la Table 6.8, avec un seuil de significativité de 0,05. En ce qui concerne les résultats s'appuyant sur le modèle JDE, on constate des variations significatives des deux paramètres, induites par le facteur région. Le changement du facteur d'accélération n'induit quant à lui des variations significatives que pour le paramètre FWHM. Le niveau de significativité est également plus élevé pour le facteur région. Concernant le modèle GLM, on observe des différences significatives de TTP entre les régions et également des variations significatives du FWHM, mais à un niveau de significativité plus faible. Pour les deux modèles intra-sujet, aucune interaction entre le paramètre région et le paramètre facteur d'accélération ne dépasse le seuil de significativité, quel que soit le paramètre hémodynamique considéré.

Ainsi, il semble que le facteur d'accélération ait un impact limité sur les différences de paramètres hémodynamiques estimés dans une région donnée. Nous avons déjà formulé cette observation pour le modèle JDE, à partir de la Fig. 6.15 présentant les HRFs de groupe et les barres d'erreur. En revanche, le facteur région induit des changements significatifs des paramètres hémodynamiques, pour toutes les analyses intra-sujet.

Pour localiser la région cérébrale qui est à l'origine de ces changements significatifs, nous avons réalisé un test T non-paramétrique sur un échantillon des paramètres hémodynamiques estimés pour chaque inférence intra-sujet ($\overline{\text{TTP}}_r^{R,\mathcal{M}}$ et $\overline{\text{FWHM}}_r^{R,\mathcal{M}}$). L'hypothèse nulle revient supposer que le paramètre hémodynamique est à la valeur canonique :

$$\forall r \in \mathcal{R}, R = (2, 4), \quad \begin{cases} H_{0,r,\text{TTP}}^{R,\mathcal{M}} & : \overline{\text{TTP}}_r^{R,\mathcal{M}} = \text{TTP}_c = 5 \text{ sec} \\ \mathcal{M} \in \{\text{JDE}, \text{GLM}\}, & H_{0,r,\text{FWHM}}^{R,\mathcal{M}} & : \overline{\text{FWHM}}_r^{R,\mathcal{M}} = \text{FWHM}_c = 5.39 \text{ sec} . \end{cases} \quad (6.7)$$

14. Il s'agit du modèle *Finite Impulse Response*, présenté au chapitre 4.

6.4. Étude de la variabilité hémodynamique au niveau du groupe 153

TABLE 6.8 – Résultats de l’ANOVA à mesures répétées à deux facteurs basées les paramètres hémodynamiques estimés par les modèles JDE et par le modèle GLM : $TTP_{r,s}^{R,\mathcal{M}}$ (en haut) et $FWHM_{r,s}^{R,\mathcal{M}}$ (en bas), pour $\mathcal{M} = \{\text{JDE}, \text{GLM}\}$, $r \in \mathcal{R}$, $s = 1 : S$ et $R = (2, 4)$. Les valeurs significatives ($p_{\text{val}} < 0,05$) apparaissent en **caractères gras**. La ligne comprenant l’indication « $R \times \text{Région}$ » correspond à l’analyse de l’interaction entre l’effet du facteur d’interaction R (et donc l’effet du RSB) avec l’effet caractéristique de la région.

Inférence	Param.	Source	Score F	p-val.
JDE	$TTP_{r,s}^R$	R	2,44	0,14
		Région	9,34	7,48 10^{-5}
		$R \times \text{Région}$	0,87	0,46
JDE	$FWHM_{r,s}^R$	R	5,04	0,04
		Région	12,9	4.15 10^{-6}
		$R \times \text{Région}$	0,95	0,43
GLM	$TTP_{r,s}^R$	R	0	1
		Région	8,69	1,33 10^{-4}
		$R \times \text{Région}$	0,43	0,73
GLM	$FWHM_{r,s}^R$	R	0,89	0,36
		Région	2,89	0,047
		$R \times \text{Région}$	1,3	0,29

Étant donné que la taille de l’échantillon est relativement petite ($S = 15$ sujets), nous avons calibré notre distribution au niveau du groupe sous l’hypothèse nulle en utilisant des permutations. Ceci permet d’éviter l’hypothèse de normalité de la distribution de chaque paramètre hémodynamique.

Nous avons effectué des tests T bilatéraux, de manière à prendre en compte le fait que les valeurs de TTP et FWHM peuvent être supérieures ou inférieures aux valeurs canoniques. Les p-valeurs sont donc calculées en utilisant les deux côtés de la distribution. Étant donné que nous n’avons pas beaucoup de tests (un par région et pour chaque facteur d’accélération, soit 8 tests au total pour un paramètre hémodynamique), nous avons utilisé une simple correction de Bonferroni pour corriger les comparaisons multiples à travers les régions d’intérêt. Après correction, on utilise un seuil de significativité de 0,05. En raison de la symétrie de la distribution sous l’hypothèse nulle ($\Pr(T > T_{\text{obs}}) = \Pr(T < -T_{\text{obs}})$), cela revient à utiliser un seuil de 0,25 de chaque côté de la distribution. Les résultats sont rapportées en Table 6.9.

En ce qui concerne les estimées du TTP basées sur le modèle JDE à $R = 2$, on observe des écarts significatifs aux valeurs canoniques dans les régions motrice et pariétale. Le seuil de significativité est également dépassé dans la région occipitale. Ceci est principalement lié à la distribution très piquée (petite variance) du TTP dans cette région (voir Fig. 6.17(a)); en moyenne, le TTP au niveau du groupe est de 5.4 sec, valeur proche du délai canonique de 5 sec (cf. Table 6.7). Lorsque l’on dégrade le rapport signal à bruit ($R = 4$), la distribution du TTP basée sur le modèle JDE s’élargit et, comme on s’y attendait, seules les régions motrice et pariétale présentent un écart significatif du TTP à la valeur canonique.

En ce qui concerne le paramètre de largeur à mi-hauteur estimé par le modèle JDE, sa distribution à travers les sujets dans les régions temporale et occipitale reste compatible avec

TABLE 6.9 – Valeurs corrigées des p-valeurs obtenues avec les tests T non paramétriques bilatéraux associés à l'hypothèse nulle de l'Eq. (6.7), pour chaque inférence intra-sujet (JDE et GLM), pour toutes les régions $r \in \mathcal{R} = \{P, M, T, O\}$ et pour les deux facteurs d'accélération. La correction pour les comparaisons multiples utilisée est celle de Bonferroni et les tests significatifs ($p_{\text{val}} < 0,05$) apparaissent en **caractères gras**.

	Région r	TTP (sec)		FWHM (sec)	
		$\overline{\text{TTP}}_r^{R,\text{JDE}}$	$\overline{\text{TTP}}_r^{R,\text{GLM}}$	$\overline{\text{FWHM}}_r^{R,\text{JDE}}$	$\overline{\text{FWHM}}_r^{R,\text{GLM}}$
$R = 2$	Pariétale	$4,88 \cdot 10^{-4}$	1	$< 10^{-5}$	0,03
	Motrice	$4,88 \cdot 10^{-4}$	0,15	$< 10^{-5}$	0,03
	Temporale	0,064	0,16	0,002	1
	Occipitale	0,039	0,13	0,95	0,06
$R = 4$	Pariétale	$4,88 \cdot 10^{-4}$	1	$< 10^{-5}$	0,03
	Motrice	$< 10^{-5}$	0,008	$< 10^{-5}$	0,5
	Temporale	0,075	0,049	$4,88 \cdot 10^{-4}$	0,25
	Occipitale	0,14	1	$4,88 \cdot 10^{-4}$	0,06

une durée d'activation canonique, l'hypothèse nulle en Eq. (6.7) n'étant pas rejetée. Cependant, pour $R = 4$, les tests sont significatifs, ce qui est lié au léger décalage vers des durées d'activation plus larges et à l'élargissement des distributions, comme on le voit en Fig. 6.18(b). Pour les régions motrice et pariétale, l'écart à la valeur canonique apparaît significatif. Ainsi, ces résultats sont cohérents avec la variabilité hémodynamique plus importante observée dans les régions motrice et pariétale.

Avec le GLM, les paramètres de TTP estimés sont proches des valeurs canoniques pour le facteur d'accélération $R = 2$, les tests statistiques présentées en Table 6.9 ne dépassant pas le seuil de significativité. Cependant, pour $R = 4$, une différence significative à la valeurs canonique est détectée dans les régions motrice et temporale, des délais plus lents ayant été estimés pour la plupart des individus (cf. Fig 6.17). Au contraire, l'estimation de la FWHM à partir du GLM est proche de la valeur canonique attendue : aucun test ne dépasse le seuil de significativité à $p_{\text{val}} < 0,05$ après correction de Bonferroni. Ceci est très vraisemblablement lié au choix des fonctions de base utilisées *a priori* pour capturer les fluctuations hémodynamiques : la HRF et sa dérivée temporelle. Ces deux fonctions de base permettent de détecter plus facilement des variations du délai de réponse que des variations concernant la durée d'activation. Pour capturer des variations de durée d'activation, la dérivée de dispersion peut être rajoutée dans les fonctions de base.

Ainsi, ces résultats mettent en évidence le fait que l'inférence paramétrique des paramètres hémodynamiques est biaisée lorsque les fonctions de base ne sont pas assez flexibles.

6.4.2.3 Comparaison statistique des schémas d'inférence JDE et GLM, à partir des paramètres hémodynamiques

Dans cette partie, nous nous focalisons sur les différences d'estimation des paramètres TTP et FWHM, entre les modèles JDE et GLM. Pour étudier cet écart à l'estimation, nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec les mêmes facteurs que précédemment : le facteur d'accélération R et le facteur région r . Les nouveaux paramètres suivants ont été calculés, pour

6.4. Étude de la variabilité hémodynamique au niveau du groupe 155

TABLE 6.10 – Résultats de l’ANOVA à mesures répétées à deux facteurs réalisée sur la différence des paramètres hémodynamiques estimés par les modèle JDE et GLM : $\delta\text{TTP}_{r,s}^R = \text{TTP}_{r,s}^{R,\text{JDE}} - \text{TTP}_{r,s}^{R,\text{GLM}}$ (en haut) et $\delta\text{FWHM}_{r,s}^R = \text{FWHM}_{r,s}^{R,\text{JDE}} - \text{FWHM}_{r,s}^{R,\text{GLM}}$ (en bas), pour $r \in \mathcal{R}$, $s = 1 : S$ et $R = \{2, 4\}$. Les valeurs significatives ($p_{\text{val}} < 0,05$) apparaissent en **caractères gras**.

Param.	Source	F score	p-val.
$\delta\text{TTP}_{r,s}^R$	R	2.6	0,13
	Région	7.45	4.16 10⁻⁴
	R × Région	0,99	0,4
$\delta\text{FWHM}_{r,s}^R$	R	4.79	0,045
	Région	13.52	2.59 10⁻⁶
	R × Région	0,94	0,43

chaque sujet s ($s \in \llbracket 1; S \rrbracket$) :

- la différence entre les TTPs estimés par les modèles JDE et GLM : $\delta\text{TTP}_{r,s}^R = \text{TTP}_{r,s}^{R,\text{JDE}} - \text{TTP}_{r,s}^{R,\text{GLM}}$,
- la différence entre les FWHMs estimées par les modèles JDE et GLM : $\delta\text{FWHM}_{r,s}^R = \text{FWHM}_{r,s}^{R,\text{JDE}} - \text{FWHM}_{r,s}^{R,\text{GLM}}$.

L’idée sous-jacente était d’évaluer à quel point les différences entre les estimées de chaque paramètre (estimée avec le modèle JDE et estimée avec le modèle GLM) sont significatives. Les résultats sont synthétisés en Table 6.10.

Seul le facteur région induit des variations significatives de la différence entre les valeurs de TTP estimées par chaque modèle ($p_{\text{val}} = 4,610^{-4}$). En ce qui concerne la FWHM, chaque facteur pris séparément induit des variations significatives de la différence entre les estimées du modèle JDE et du GLM, ce que nous avons déjà observé en Fig. 6.18. Par ailleurs, aucune interaction entre le facteur région et le facteur d’accélération n’est significative. Comme pour l’ANOVA présentée précédemment, seul le facteur région semble induire des variations significatives des différences de TTP et FWHM à travers les méthodes.

Ainsi, pour localiser les régions responsables de ces différences significatives, nous avons réalisé un test T non paramétrique bilatéral portant sur les différences $\delta\text{TTP}_{r,s}^R$ et $\delta\text{FWHM}_{r,s}^R$. L’hypothèse nulle est la suivante :

$$\forall r \in \mathcal{R}, R = \{2, 4\}, \quad \left\{ \begin{array}{ll} \widetilde{\text{H}}_{0r,\text{TTP}}^R & : \delta\overline{\text{TTP}}_r^R = 0 \\ \widetilde{\text{H}}_{0r,\text{FWHM}}^R & : \delta\overline{\text{FWHM}}_r^R = 0 \end{array} \right. . \quad (6.8)$$

Les résultats sont synthétisés dans la Table 6.11. En ce qui concerne les estimés du TTP, nous montrons que seule la région pariétale contribue à l’effet région observé dans la Table 6.10, et ce quel que soit le facteur d’accélération. Ceci est cohérent avec les boîtes à moustache de TTP présentées en Fig. 6.17, qui montrent que les valeurs moyennes provenant de l’inférence GLM et JDE sont proches dans les régions temporale et occipitale, ainsi que dans la région motrice, pour $R = 2$ seulement.

En revanche, en ce qui concerne la FWHM, les deux schémas d’analyse intra-sujet fournissent des valeurs significativement différentes, hormis pour la région occipitale à $R = 2$. Ceci est dû au

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 156 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

fait que le schéma d'inférence JDE permet d'estimer des durées d'activation plus longues, très différentes des valeurs canoniques dans la plupart des régions.

TABLE 6.11 – Valeurs corrigées des p-valeurs obtenues avec les tests T non paramétriques bilatéraux associés à l'hypothèse nulle de l'Eq.(6.8), pour toutes les régions $r \in \mathcal{T} = \{P, M, T, O\}$ et pour les deux facteurs d'accélération. La correction pour les comparaisons multiples utilisée est celle de Bonferroni et les tests significatifs ($p_{\text{val}} < 0,05$) apparaissent en **caractères gras**.

	Région r	TTP (sec)	FWHM (sec)
$R = 2$	Pariétale	0,002	10^{-5}
	Motrice	0,088	$2,4 \cdot 10^{-4}$
	Temporale	1	0,003
	Occipitale	0,014	0,32
$R = 4$	Pariétale	$2,4 \cdot 10^{-3}$	10^{-5}
	Motrice	0,22	10^{-5}
	Temporale	1	$4,88 \cdot 10^{-4}$
	Occipitale	0,06	$4,88 \cdot 10^{-4}$

Dans cette partie, nous avons analysé les résultats d'estimation de l'hémodynamique fournis par les modèles JDE et GLM, et comparé en particulier les formes obtenues à la version canonique de la HRF. La variabilité hémodynamique observée a été mise en cohérence avec les résultats de détection d'activation présentés en section 6.3.5, et ce en étudiant la variabilité entre les différentes régions cérébrales entre les sujets, et pour les deux RSB considérés pour l'acquisition des données. En revanche, la variabilité hémodynamique au niveau du groupe entre les conditions expérimentales n'est pas étudiée : en effet, le cadre du JDE suppose qu'une forme unique de réponse à travers les conditions est modélisée, pour chaque parcelle. Dans la section suivante, nous investiguons ce choix de modélisation d'une réponse unique. Pour cela, nous comparons au niveau intra-sujet, les résultats d'estimation de la méthode JDE à ceux du modèle de FIR régularisé (noté RFIR, tel que présenté au chapitre 4, en sous-section 4.3.3), pour des parcelles de différentes régions.

6.5 Évaluation intra-sujet du modèle RFIR

Dans cette section, le modèle RFIR est comparé au modèle JDE au niveau intra-sujet dans plusieurs régions cérébrales, en moyennant pour chaque parcelle considérée les HRFs voxeliques provenant du RFIR. Pour ce faire, nous avons considéré les données acquises chez un sujet à $R = 2$ (RSB le plus élevé). Notre analyse est réalisée sur trois régions activées durant la présentation du paradigme localizer : la région temporale, la région motrice droite et la région pariétale (présentées dans la section précédente). Nous avons sélectionné dans chaque région la parcelle la plus activée lors de l'analyse JDE, c'est-à-dire la région d'intérêt (ROI) présentant le plus grand nombre de voxels actifs. La Fig. 6.19(a)-(c) indique la localisation des parcelles sélectionnées. De plus, dans chaque parcelle, nous nous sommes focalisés sur les deux conditions expérimentales qui induisent les effets BOLD les plus significatifs pour l'analyse JDE, c'est-à-dire les deux conditions pour lesquelles les niveaux d'amplitude estimés sont les plus élevés.

Les estimées des HRFs par le modèle RFIR sont alors extraites pour ces deux conditions. Plus précisément, nous avons considéré les conditions suivantes :

- les conditions «Phrases en modalité auditive» (**PA**) et «Clic Droit en modalité auditive» (**CdA**) dans le **cortex moteur gauche**
- les conditions «Clic Gauche en modalité auditive» (**CgA**) et «Clic Gauche en modalité Visuelle» (**CgV**) dans le **cortex moteur droit**
- les conditions «Calcul en modalité Auditive» (**CA**) et «Calcul en modalité Visuelle» (**CV**) dans le **cortex pariétal gauche**.

La Fig. 6.19(d)-(f) présente les estimées correspondantes des HRFs avec les modèles RFIR et JDE.

En ce qui concerne l'estimation avec le modèle RFIR, les courbes de HRFs présentées correspondent à la moyenne des HRFs estimées dans tous les voxels de la parcelle considérée, pour chaque condition. Les barres d'erreur reflètent le degré de variabilité spatiale des estimées voxel-liquies.

Comme nous l'avons déjà constaté avec le modèle JDE (cf. Section 6.4), les estimées RFIR les plus proches de la forme canonique proviennent de la parcelle temporale (Fig. 6.19(d), condition **PA**, courbe bleue), tandis que les estimées présentant le plus grand écart à la version canonique se trouvent dans la parcelle pariétale, et ce quelle que soit la condition expérimentale. Dans la parcelle motrice, les estimées ont une forme intermédiaire.

Comme on le voit en Fig. 6.19(c), la moyenne des HRFs estimées par les modèles RFIR et JDE dans la parcelle pariétale sont très proches. De plus, dans cette parcelle, les profils de HRF provenant du modèle RFIR pour les deux conditions d'intérêt (calcul mental, les instructions étant données au sujet soit visuellement, soit via des instructions auditives) sont très proches l'un de l'autre. On peut relier cette observation au fait que le cortex pariétal réalise des calculs de manière indépendante de la modalité de présentation des stimuli. Par ailleurs, d'après ces résultats, il semble justifié d'agréger dans cette région les voxels au sein d'une parcelle dans laquelle on estime une forme unique de HRF à travers les conditions expérimentales. Cette stratégie permet de diminuer le nombre de paramètres inconnus de la HRF à estimer, ce qui permet de conserver un nombre de degrés de libertés suffisant pour réaliser une détection d'activation robuste dans le cadre du JDE.

En revanche, des différences plus importantes entre les estimées RFIR et JDE sont observées dans les parcelles motrices et temporales (cf. Fig. 6.19(e)-(f)). De plus, dans ces parcelles les estimées RFIR des conditions considérées diffèrent en ce qui concerne le TTP et la FWHM. Pour les conditions **PA** et **CgA**, les moyennes des HRFs RFIR présentent d'ailleurs des artéfacts importants après le retour à zéro, qui ne semblent pas physiologiques. Ceci montre que l'estimation voxel-liquie de la HRF, telle que réalisée par le modèle RFIR, peut ne pas être fiable, en raison par exemple de problème de sur-estimation du bruit.

Par ailleurs, les grandes barres d'erreur observées en Fig. 6.19(d)-(f) montrent que la variabilité spatiale des HRFs RFIR voxel-liquies est élevée, et ce quelle que soit la parcelle cérébrale considérée et malgré les différences de taille des parcelles (entre 150 et 200 voxels). Dans les figures présentées, les barres d'erreur ne sont pas présentées dans leur totalité de façon à faciliter la comparaison entre les courbes de HRFs, les informations complémentaires concernant les erreurs sont données dans la Table 6.12.

De la même façon que pour les résultats basés sur le modèle JDE dans la section 6.4, la moyenne des estimées RFIR de la parcelle pariétale présente la variabilité spatiale la plus impor-

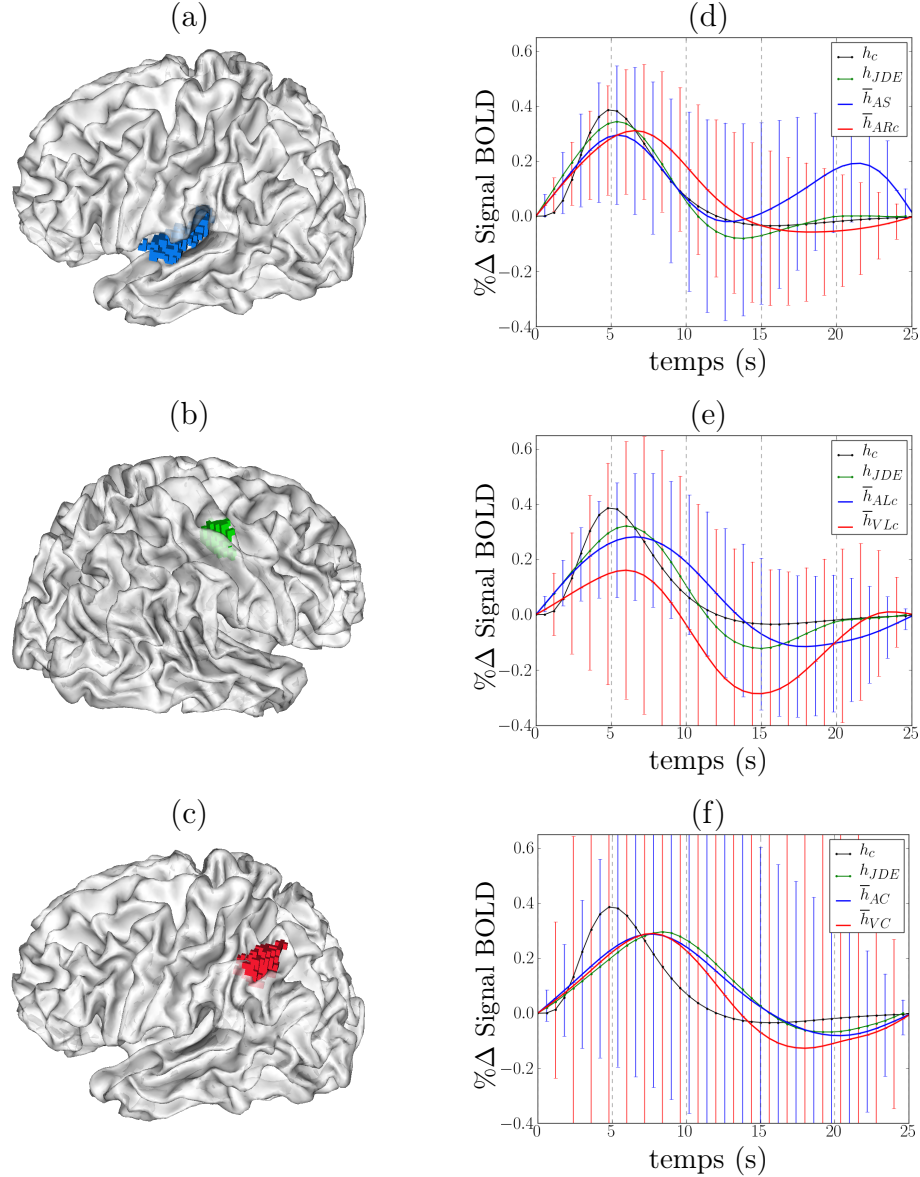


FIGURE 6.19 – Moyenne à travers les voxels des HRF estimées par le modèle RFIR et barreres d'erreur correspondantes ($\pm\sigma$), pour un sujet, dans les régions temporelle (première ligne)(189 voxels), motrice droite (ligne du milieu)(151 voxels) et pariétale gauche (ligne du bas)(200 voxels). (Colonne de gauche) : localisation de ces différentes régions sur la surface corticale, respectivement. Dans chaque parcelle, les estimées RFIR correspondant aux deux conditions induisant l'activité évoquée la plus importante sont présentées en **bleu** et **rouge**. L'estimée JDE de la HRF est tracée en **vert** et la HRF canonique h_c est présentée en ligne **noire**. Pour faciliter la comparaison, les figures présentent toutes la même échelle et les barres d'erreur sont coupées.

TABLE 6.12 – Information concernant les écarts-types des profils de HRFs provenant du modèle RFIR, présentés en Fig. 6.19. Les valeurs moyenne ($\bar{\sigma}$) et maximale (σ_{\max}) des écarts-types sont rapportées en termes de $\% \Delta$ Signal BOLD.

Région r	Conditions	Erreur moyenne $\bar{\sigma}$	Erreur max σ_{\max} (point temporel correspondant en sec.)
Temporale	PA	0,1	0,36 (12,6)
	CdA	0,1	0,3 (13,2)
Motrice	CgA	0,1	0,28 (13,8)
	CgV	0,18	0,51 (8,4)
Pariétale	CA	0,2	0,6 (12,6)
	CV	0,52	1,53 (14,4)

tante, pour la condition **CA** : le maximum et la moyenne de l'écart-type sont au moins trois fois plus grands que dans les autres ROIs : $(\sigma_{\max}, \bar{\sigma}) = (1.53, 0.52)\% \Delta$ Signal BOLD. Ceci montre que la variabilité spatiale importante du RSB dans la région pariétale rend l'estimation de la HRF moins robuste avec le modèle RFIR qu'avec l'approche JDE. Egalement, comme on le voit dans la Table 6.12, la variabilité des estimées RFIR dans les régions motrices et pariétales change significativement avec la condition expérimentale, (changement d'un facteur 1,8 au minimum : les fluctuations les plus importantes sont observées pour les conditions **CgV** et **CV** dans les régions motrices et pariétales, et sont donc associées à la modalité visuelle de présentation des stimuli.

Les différences importantes entre les moyennes des estimées RFIR dans la parcelle motrice indiquent que l'estimation d'une HRF unique dans cette région, telle que réalisée avec le modèle JDE, est sujette à caution. Dans la région temporale, les deux conditions correspondant à la modalité auditive, les estimées RFIR présentent une plus grande homogénéité et valident donc l'hypothèse du modèle d'une forme unique de la HRF à travers les conditions.

6.6 Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons évalué le potentiel applicatif de la méthode JDE. Les résultats concernant la comparaison des antennes d'acquisition du signal ont fait l'objet d'un abstract et d'une présentation de poster à la conférence *Human Brain Mapping* en 2010 [Badillo 2010]. Les autres résultats présentés ont été publiés dans la revue *NeuroImage*, l'article ayant été accepté en Mai 2013 [Badillo 2013]. L'impact au niveau du groupe de l'utilisation des modèles intra-sujet JDE, SAGLM ou GLM a été évalué sous deux aspects : d'une part, la sensibilité de détection de l'activité cérébrale a été étudiée et d'autre part, nous nous sommes intéressés à l'écart entre les HRFs estimées et la version canonique de la réponse hémodynamique.

Nous avons tout d'abord mené des investigations sur données simulées, ce qui a permis de contrôler les résultats obtenus par rapport à une vérité terrain fixée. Nous avons d'une part constaté que le modèle JDE permet d'estimer de manière précise la forme de la réponse hémodynamique au niveau intra-sujet, quelle que soit cette forme. D'autre part, en ce qui concerne la détection d'activation, les performances du modèle JDE par rapport aux approches fixant une forme de réponse canonique dépendent des régions étudiées. Ainsi, sur données simulées, un mo-

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 160 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

dèle supposant une forme canonique fournit des résultats plus significatifs dans les régions où la HRF est proche de la version canonique. Dans ces conditions, le GLM et la SAGLM fournissent des résultats de détection d'activation similaires et bien meilleurs que le modèle JDE. Dans les régions où la HRF diffère de la forme canonique, le gradient d'efficacité des modèles est inversé : l'approche JDE semble bien adaptée, tandis que le GLM fournit des résultats médiocres, ceux du SAGLM étant intermédiaires. Ces résultats ont été reliés au plus grand nombre de paramètres estimés par le modèle JDE : en utilisant différents pas d'échantillonnage de la HRF, nous avons observé que la précision d'estimation de la forme de la réponse hémodynamique se fait au détriment de la significativité des résultats de détection d'activation. Les résultats sur simulations ont ainsi permis d'investiguer l'impact de l'estimation de la HRF avec plus ou moins de coefficients et l'impact de la régularisation spatiale adaptative seule. Des analyses sur données artificielles plus poussées pourraient être menées en utilisant par exemple différents niveaux de bruit ou en simulant une variabilité anatomo-fonctionnelle entre les sujets.

Ensuite, les analyses menées sur données réelles se sont avérées en accord avec les simulations effectuées : l'estimation de la HRF réalisée dans le cadre du modèle JDE semble se faire au détriment de la sensibilité de détection des activations. Ainsi, dans les aires temporales et occipitales étudiées, les modèles intra-sujet les plus performants pour la détection d'activation, le SAGLM et le GLM, s'appuient sur la HRF canonique (et potentiellement sa dérivée temporelle pour le GLM). Pour la région occipitale, ceci semble en accord avec la littérature puisque la HRF canonique a justement été calibrée dans les aires visuelles [Boynton 1996]. Dans ces régions, les résultats d'estimation ont confirmé que les HRFs estimées par le modèle JDE sont très proches du filtre canonique. Ensuite, dans le cortex moteur, nous avons observé une variabilité hémodynamique plus importante, qui peut également être capturée par le GLM incluant la dérivée temporelle de la HRF. L'utilisation du SAGLM permet néanmoins d'obtenir les meilleurs résultats de détection d'activation dans cette région (cf. sous-section 6.3.5.2). Enfin, dans la région pariétale impliquée dans le calcul mental, nous observons un écart statistiquement significatif de la HRF estimée à la forme canonique, en lien avec la variabilité hémodynamique importante entre les sujets. Dans cette région, l'estimation précise de la HRF réalisée par le modèle JDE semble avoir un impact positif pour la détection des activations liées aux tâches de calcul mental. En effet, l'approche JDE fournit les résultats de groupe les plus significatifs, en particulier lorsque le RSB est dégradé par l'utilisation d'un facteur d'accélération élevé ($R = 4$).

Par ailleurs, l'extraction des paramètres TTP et FWHM, estimés avec le modèle JDE, a permis d'analyser plusieurs sources possibles expliquant la variabilité hémodynamique observée. Nous avons constaté que les facteurs région et sujet permettent d'expliquer la majorité de la variance observée, comparée à la variance liée au changement du RSB (changement de facteur d'accélération). Des analyses statistiques complémentaires ont testé l'hypothèse selon laquelle le TTP et la FWHM canoniques consisteraient en la vérité terrain dans les différentes régions étudiées. Cette hypothèse a été rejetée dans les régions pariétale et motrice, mais pas dans les aires temporale et occipitale où la véritable HRF chez le jeune adulte sain semble proche de la forme canonique. Ces différents résultats suggèrent l'existence d'un gradient d'écart de la HRF à la forme canonique entre les régions sensorielles où la HRF est proche de la version canonique, les régions motrices et les aires impliquées dans les processus plus cognitifs, pour lesquelles l'écart est le plus important.

Ainsi, nos résultats montrent que la sensibilité de détection et l'écart de la HRF à la version canonique sont deux aspects intrinsèquement liés. Cet aspect a également été partiellement

étudié dans la littérature [Lindquist 2006, Lindquist 2009, Steffener 2010], mais pas de façon aussi poussée que nous l'avons fait ici, c'est-à-dire à travers des analyses de groupe concernant plusieurs régions d'intérêt et exploitant des données acquises avec différents RSB sur la même cohorte de sujets. En effet, l'étude hémodynamique à l'échelle du groupe réalisée par STEFFENER et al. [Steffener 2010] concerne seulement les aires cérébrales visuelles. Egalement, Lindquist et al. ont aussi étudié [Lindquist 2009] sur simulations et sur données réelles l'impact de l'utilisation de différentes méthodes d'estimation de la HRF sur la détection d'activation au niveau d'une population. Cependant, ils ont pris en compte seulement deux régions cérébrales pour la partie sur données réelles : le cortex singulaire antérieur dorsal droit et le cortex somato-sensoriel secondaire. Parmi les modèles comparés sur simulation, les auteurs montrent que le modèle dénommé «FIR lissé» (ou FIR régularisé comme nous l'appelons ici) et la décomposition paramétrique logistique inverse (*Inverse Logistic* en anglais : IL) garantissent une estimation précise et non biaisée, et ce pour différentes formes de HRF simulées, quelles que soient les fluctuations des propriétés temporelles (durée d'activation, délai, retour à la ligne de base etc.). Sur simulations, ces modèles fournissent ainsi les résultats les plus sensibles de détection d'activation.

Dans notre étude, le modèle JDE utilisé consiste en un FIR à la fois temporellement lissé et agrégé spatialement : la HRF est régularisée temporellement et estimée de façon parcellique, soit sur un ensemble de voxels. L'agrégation des séries temporelles dans une parcelle donnée permet ainsi d'accroître la précision d'estimation de la HRF, sous réserve que cette agrégation soit une hypothèse valide (voir Section 6.5). Nous avons adopté un point de vue plus général que les études réalisées dans [Lindquist 2009, Steffener 2010] puisque la variabilité hémodynamique régionale est étudiée en utilisant le paradigme localizer qui permet d'étudier les activations et les caractéristiques temporelles de la réponse dans les régions pariétale, motrice, temporale et occipitale. Afin de séparer l'effet de la régularisation spatiale adaptative de l'estimation parcellique de la HRF, nous avons aussi mis en place une approche intermédiaire, qui fixe le filtre hémodynamique à sa version canonique tout en assurant une régularisation spatiale dont le niveau est automatiquement estimé à partir des données, comme dans le cas du modèle JDE. Par rapport aux études menées dans [Lindquist 2009, Steffener 2010], cette méthode de régularisation spatiale, dépendante du sujet et de la parcelle considérée, garantit une meilleure adaptabilité à la corrélation intrinsèque des données. Le niveau de régularisation temporelle de la HRF est également estimé, ce qui permet de capturer des fluctuations importantes de la courbe.

Enfin, nous avons souhaité soulever la question de l'estimation d'une forme de réponse hémodynamique par condition expérimentale, ce que ne permet pas de faire le modèle JDE qui présuppose une même forme à travers toutes les conditions. Pour répondre à cette question, le modèle RFIR est donc plus adapté. Nous avons ainsi présenté dans la Section 6.5 les formes de HRF estimées par le modèle RFIR, pour différentes conditions expérimentales. Pour le sujet considéré, il semblerait que l'hypothèse d'une forme unique à travers les conditions expérimentales soit justifiable dans la région pariétale, mais sujette à caution dans le cortex moteur. Néanmoins, estimer une forme de HRF pour toutes les conditions permet d'obtenir des profils de HRFs généralement physiologiquement plausibles, tandis que l'estimation voxelles du RFIR peut conduire à des formes présentant de nombreux artefacts pour certaines conditions.

Tous les résultats présentés dans ce chapitre ont été obtenus en utilisant la méthode JDE standard, qui s'appuie sur une parcellisation initiale des données obtenues grâce aux résultats du modèle GLM (cf. chapitre 4, section 4.2.1.1 pour une description de cette parcellisation). Nous faisons donc l'hypothèse que les données d'IRMf ont été correctement parcellisées en dif-

Chapitre 6. Validation de la méthode JDE au niveau d'un groupe de 162 sujets et étude de la variabilité hémodynamique correspondante

férentes régions fonctionnellement homogènes dans lesquelles l'existence d'une forme unique de HRF est vraisemblable. Cette parcellisation *a priori* a montré sa robustesse dans le cadre du GLM [Thyreau 2006], mais peut potentiellement biaiser les résultats hémodynamiques dans le cadre du JDE. Dans le chapitre suivant, nous présentons une contribution développée dans le but d'améliorer cet aspect de la procédure JDE : l'approche proposée évite de recourir à une parcellisation *a priori* des données d'IRMf.

Les alternatives à l'utilisation d'une parcellisation des données préalablement au modèle JDE

Comme nous l'avons vu au chapitre 5, la version standard du formalisme JDE est basée sur une parcellisation *a priori* des données d'IRM fonctionnelle en parcelles fonctionnellement homogènes. La parcellisation habituellement utilisée a été présentée au chapitre 5, en section 5.3. Nous avons vu qu'un algorithme de classification hiérarchique ascendante, basé sur la méthode de Ward, permet de diviser le cerveau en K parcelles, K étant choisi de telle sorte que la taille moyenne d'une parcelle soit de 2.3cm^3 [Thyreau 2006]. L'inconvénient majeur de cette approche est qu'elle dépend du modèle hémodynamique utilisé pour extraire les *features* qui repose sur la HRF canonique, même si une certaine flexibilité est apportée par l'ajout de ses dérivés première et seconde. Une approche alternative à cette parcellisation initiale des données a été développée dans [Chaari 2012a] où il s'agit de réaliser conjointement à la fois la détection d'activation, l'estimation de l'hémodynamique ainsi que la parcellisation des données (JPDE). Cependant, plusieurs raisons nous ont amené à développer une autre approche permettant d'éviter une parcellisation initiale des données : d'une part, le formalisme JPDE n'a été développé qu'à partir du milieu de la présente thèse. Initialement, la parcellisation initiale des données présentée au chapitre 5, sous-section , a donc été utilisée. D'autre part, le formalisme JPDE est très coûteux en temps de calcul et n'est pas encore complètement validé : en particulier, il serait nécessaire de valider cette approche au niveau d'un groupe de sujets, en menant par exemple une étude similaire à celle présentée au chapitre 6.

Ainsi, l'approche présentée dans ce chapitre permet de contourner le problème de la parcellisation initiale des données en utilisant des techniques de parcellisation aléatoire sur des sous-échantillons des données d'IRM fonctionnelle : le principe sous-jacent est appelé «consensus clustering». Nous avons appelé la procédure mise en place «Consensus Clustering JDE» (CC-JDE).

Dans ce chapitre, nous expliquons tout d'abord brièvement le principe des techniques de «consensus clustering». Ensuite, nous détaillons les différentes étapes nécessaires à la combinaison de ces techniques avec le formalisme de détection-estimation conjointe. Enfin, nous présentons les résultats obtenus sur simulations et sur données réelles.

7.1 Les techniques de consensus clustering : état de l'art synthétique

Les méthodes de consensus clustering ont été formalisées et dénommées ainsi par Monti et al. dans [Monti 2003]. L'idée sous-jacente à ces techniques concerne la nécessité de valider les

résultats d'une procédure de clustering : la question centrale est la stabilité des clusters obtenus, à la fois en termes de nombres de clusters total et en termes de qualité des clusters. Comme cela est détaillé dans [Monti 2003], la méthode de consensus clustering repose sur l'intuition suivante : si les données que l'on veut parcelliser représentent un échantillon d'éléments issus de différentes sous-populations, un échantillon différent de ces mêmes sous-populations devrait être parcellisé de manière similaire, à la fois en ce qui concerne le nombre total de clusters et la composition des clusters. Plus les clusters obtenus sont robustes au ré-échantillonnage, plus la probabilité qu'ils représentent la structure intrinsèque des données est grande. Ainsi, les techniques de consensus clustering consistent à utiliser un grand nombre de fois un algorithme de clustering sur différentes versions des données, et à combiner les parcellisations issues de chaque perturbation, de manière à évaluer leur stabilité.

En pratique, on choisit tout d'abord un algorithme de clustering et une méthode de ré-échantillonnage des données permettant d'introduire des perturbations. On définit également un ensemble de nombre de clusters total à tester $\mathcal{K} = \{K_1, K_2, \dots, K_{\max}\}$: la procédure de consensus clustering permettra de choisir le nombre de clusters total le plus pertinent. Les principales étapes d'une procédure de consensus clustering sont les suivantes [Monti 2003] :

1. Ré-échantillonnage des données réalisé S fois, pour chaque nombre de clusters total K à tester
2. Clustering des données ré-échantillonnées, pour chaque ré-échantillonnage et chaque nombre de clusters total K .
3. Une fois toutes les itérations de ré-échantillonnage effectuées pour un nombre K donné, calcul d'une matrice de consensus associée au nombre de clusters total K : \mathcal{M}^K . Cette matrice permet de représenter et quantifier la stabilité des parcellisations obtenues à travers les différentes perturbations des données.
4. Choix du nombre K_{final} de clusters final de la parcellisation en utilisant la distribution des matrices de consensus $\{\mathcal{M}^{K=K_1}, \dots, \mathcal{M}^{K=K_{\max}}\}$.
5. Identification d'une parcellisation à K_{final} clusters en utilisant la matrice $\mathcal{M}^{K=K_{\text{final}}}$.

Nous présentons de manière très synthétique le schéma global d'une procédure de consensus clustering en Fig. 7.1.

7.2 La procédure de consensus clustering combinée avec le formalisme JDE : CC-JDE

Outre les travaux de Monti et al [Monti 2003] et ceux de Meinshausen sur la sélection de stabilité pour les modèles graphiques gaussiens et la sélection de variables [Meinshausen 2010], les travaux de Gaël Varoquaux [Varoquaux 2012] ont également été une source d'inspiration pour le développement de la méthode CC-JDE. Dans un cadre d'apprentissage linéaire supervisé, les auteurs de [Varoquaux 2012] améliorent en effet les performances d'un modèle parcimonieux de détection d'activation : pour cela, des techniques de parcellisation et de sous-échantillonnage aléatoire des variables sont utilisées et des scores de stabilité sont calculés permettant d'évaluer la stabilité des résultats.

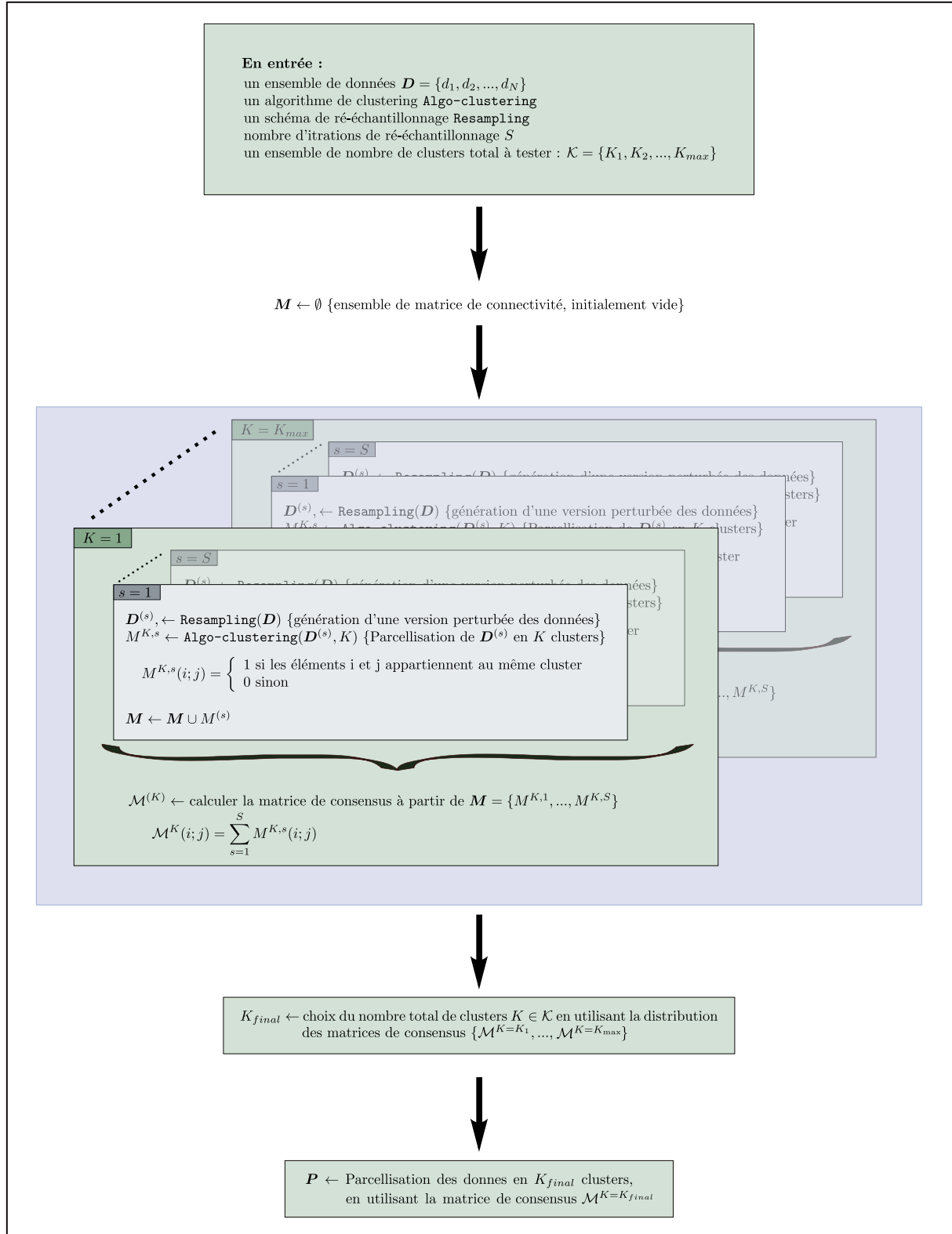


FIGURE 7.1 – Schéma global d'une procédure de consensus clustering.

TABLE 7.1 – Les notations utilisées dans le cadre d'une méthode de consensus clustering.

Notation	Définition
$\mathbf{D} = \{d_1, d_2, \dots, d_N\}$	Ensemble des données, on veut clusteriser les items $\{e_i\}_{i=1}^N$.
N	Nombre d'items à clusteriser
$\{K = K_{min}, \dots, K = K_{max}\}$	Ensemble de nombre de clusters total à tester pour parcelliser les données
S	Nombre d'itérations de ré-échantillonnage
$\mathbf{D}^{(s)}$	Données ré-échantillonnées (itération n° s)
$\mathbf{P}^{K,s}$	Parcellisation des données ré-échantillonnées $\mathbf{D}^{(s)}$ (pour un nombre total de clusters K , $s^{\text{ème}}$ itération de ré-échantillonnage)
$\mathbf{M}^{K,s}$	Matrice de connectivité pour la parcellisation $\mathbf{P}^{K,s}$
$\mathbf{I}^{K,s}$	Matrice indiquant le nombre pour la parcellisation $\mathbf{P}^{K,s}$
\mathcal{M}^K	Matrice de consensus associée au nombre de clusters K

7.2.1 Choix de l'algorithme de clustering et de la procédure de ré-échantillonnage

L'algorithme de clustering choisi est le même que celui utilisé pour parcelliser les résultats issus du modèle GLM : une classification hiérarchique ascendante basée sur la distance de Ward (cf. chapitre 5, section 5.3). Nous avons choisi une procédure de ré-échantillonnage des données consistant en un sous-échantillonnage sans remise des points temporels, pour éviter un changement trop important de la structure des données. Suivant [Meinshausen 2010], 75% des points temporels sont conservés pour chaque voxel. Il serait également envisageable de sous-échantillonner les données spatialement, c'est-à-dire de ne prendre en compte que les séries temporelles d'une partie des voxels.

7.2.2 Les différentes étapes de la procédure

La procédure CC-JDE consiste en plusieurs étapes, représentées en Fig. 7.1 et synthétisées dans la Table 7.2. Suivant les techniques de consensus clustering, nous définissons un ensemble de nombre total de clusters à tester $\mathcal{K} = \{K_1, K_2, \dots, K_{max}\}$. Pour chaque choix du nombre de clusters total K , les données sont sous-échantillonnées un grand nombre de fois : ici nous avons choisi d'effectuer $S = 100$ sous-échantillonnages des données.

7.2.2.1 Parcellisation des données sous-échantillonnées

Les données d'IRMf étant habituellement très bruitées, nous avons choisi de ne pas parcelliser directement les données sous-échantillonnées. Les caractéristiques dynamiques temporelles des signaux sous-échantillonnés sont d'abord extraites, puis parcellisées : notre algorithme de clustering prend en entrée les fonctions de réponse hémodynamique estimées avec le modèle de réponse impulsionnelle finie régularisé (RFIR). Comme nous l'avons vu dans le chapitre 4, ce modèle, de la même manière que le modèle JDE, ne présuppose pas de forme donnée pour la réponse hémodynamique et estime un grand nombre de coefficients de la HRF. En revanche,

contrairement au modèle JDE, une HRF est estimée par voxel et par condition expérimentale. Selon la région cérébrale étudiée, nous utilisons pour le clustering les HRFs correspondant aux conditions activées dans cette région.

Suivant les techniques de consensus clustering, on associe à chaque parcellisation une matrice de connectivité de taille $N \times N$, avec N le nombre de voxels total dans la région étudiée. Cette matrice contient les informations relatives aux voxels appartenant au même cluster.

7.2.2.2 Calcul et utilisation des matrices de consensus clustering

Pour chaque choix du nombre de clusters total K et une fois tous les sous-échantillonnages effectués, on calcule une matrice de consensus clustering \mathcal{M}^K associée au nombre de clusters total K . Cette matrice fournit les informations relatives à la stabilité des clusters formés. Chaque matrice \mathcal{M}^K est clusterisée de façon à obtenir une parcellisation \mathcal{P}_{cons}^K des données, associée au nombre K . A chaque cluster \mathcal{C}_k^K de cette parcellisation est associé l'indice de consensus clustering $cc^K(k)$ reflétant la stabilité du cluster.

7.2.2.3 Combinaison des résultats issus des différentes parcellisations

Pour chaque choix du nombre de clusters total K et chaque sous-échantillonnage, le modèle JDE fournit des résultats basés sur la parcellisation \mathcal{P}_{cons}^K . Les résultats hémodynamiques issus des différentes parcellisations sont ensuite pondérés par leur probabilité *a posteriori* et par l'indice de consensus clustering, de façon à obtenir une HRF finale par voxel, comme cela est détaillé dans l'algorithme 1, page 169.

Il faut noter que le sous-échantillonnage temporel des données peut avoir un impact négatif sur l'estimation de la HRF. En effet, la situation suivante peut, par exemple, se produire : si tous les points temporels enlevés de la série temporelle correspondent exactement à la 5ème seconde après la présentation des essais d'une condition m donnée, l'estimation de la HRF par le modèle RFIR sera impactée par la présence de cette discontinuité autour du point temporel à 5 sec. On peut alors s'attendre à obtenir des estimées non lisses.

Cependant trois aspects compensent ce problème potentiel. Premièrement, comme plusieurs parcellisations basées sur les différents sous échantillonnage sont réalisées, l'estimation potentiellement mauvaise obtenue pour un sous-échantillonnage particulier peut être compensée par les autres estimées. Deuxièmement, selon le protocole expérimental utilisé, ce cas de figure peut s'avérer très improbable : ainsi, pour le protocole «localizer» précédemment présenté, 128 scans sont enregistrés au cours d'un paradigme événementiel rapide avec chaque type de stimulus répété de manière aléatoire 10 fois. Il semble alors improbable que tous les échantillons temporels enlevés correspondent exactement au même instant d'estimation de la HRF. Enfin, la procédure CC-JDE est basée sur des estimées de la HRF correspondant à plusieurs conditions (RFIR), ce qui limite le problème.

Les amplitudes d'activation en chaque voxel j et chaque condition expérimentale m («Neural Response Levels : BRLs»), dénotées a_j^m sont estimées de la même façon que la HRF : pour chaque parcellisation \mathcal{P}_{cons}^K , le modèle JDE est ajusté et on obtient une amplitude d'activation $a_j^{m,K}$. Les différentes amplitudes d'activation $\{a_j^{m,K}\}$ sont ensuite combinées en utilisant la probabilité *a posteriori* des BRLs¹ et l'indice de consensus clustering, de façon à calculer une valeur finale

1. Le calcul de la probabilité *a posteriori* des amplitudes d'activation est expliqué en section 4.2.2.1

TABLE 7.2 – Les notations utilisées dans le cadre de la méthode CC-JDE.

Notation	Définition
$\mathbf{Y} \in \mathbb{R}^{J \times N}$	Ensemble des données
$J \in \mathbb{R}$	Nombre de voxels contenus dans le masque des données
$N \in \mathbb{R}$	Nombre de points temporels dans la série temporelle d'un voxel
$\{K = K_{min}, \dots, K = K_{max}\}$	Ensemble de nombre de clusters total à tester pour parcelliser les données
S	Nombre d'itérations de ré-échantillonnage
$\mathbf{D}^{(s)}$	Données ré-échantillonnées (itération n°s)
$\mathbf{P}^{K,s}$	Parcellisation des données ré-échantillonnées $\mathbf{D}^{(s)}$ (pour un nombre total de clusters K , sème itération de ré-échantillonnage)
$\mathbf{M}^{K,s}$	Matrice de connectivité pour la parcellisation $\mathbf{P}^{K,s}$
\mathcal{M}^K	Matrice de consensus associée au nombre de clusters K
\mathbf{P}_{cons}^K	Parcellisation de la matrice de consensus \mathcal{M}^K
\mathcal{C}_k^K	Cluster n°k de la parcellisation $\mathbf{P}^{K,s}$
$N^{K,s}$	Nombre d'items assignés au cluster n°k

d'amplitude d'activation.

7.3 Validation de la procédure CC-JDE

Afin de valider notre procédure, nous avons évalué le gain obtenu en termes de robustesse d'estimation en utilisant l'approche CC-JDE plutôt que le modèle JDE basé sur une parcellisation initiale donnée. Les résultats obtenus sur données simulées et réelles sont présentés dans cette section.

Afin d'évaluer les résultats obtenus, nous utilisons plusieurs types de critères. Tout d'abord, en utilisant des données simulées, nous avons évalué la qualité des parcellisations basées sur les résultats du GLM. Il s'agit de comparer ces parcellisations, utilisées par la suite en entrée du modèle JDE, à la véritable parcellisation des données en huit territoires hémodynamiques (cf. Fig. 7.2, page 172). Nous avons utilisé pour cela le critère d'information mutuelle normalisée (*Normalized Mutual Information* : NMI), qui permet de mesurer le taux d'agrément entre deux parcellisations, sans prendre en compte les permutations des labels : deux parcellisations identiques, à une ou plusieurs permutations près des labels, produisent un critère $NMI = 1$.

Ensuite, pour évaluer la qualité d'adéquation du modèle aux données, nous avons calculé le pourcentage de variance expliquée par chaque type de procédure, noté EV (*Explained Variance*). Il s'agit du rapport entre la variance du modèle ajusté aux données et la variance totale contenue dans les données :

$$EV_j = \frac{Var(\hat{\mathbf{y}}_j)}{Var(\mathbf{y}_j)} = \frac{Var\left(\sum_{m=1}^M \hat{a}_j^m \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma\right)}{Var(\mathbf{y}_j)} \quad (7.4)$$

Comme dans le cas d'une régression linéaire simple, on considère que la qualité du modèle est

Algorithm 1 Procédure de détection-estimation conjointe utilisant les techniques de consensus clustering (CC-JDE).

- 1: **En entrée** : jeu de données $\mathbf{Y} \in \mathbb{R}^{n \times p}$, ensemble $\{K = K_{\min}, \dots, K = K_{\max}\}$, nombre d'itérations (nombre de sous-échantillonnages) S , fraction de sous-échantillonnage $\pi \in [0, 1]$.
- 2: **for** $K = K_{\min}$ à K_{\max} **do**
- 3: **for** $s = 1$ à S **do**
- 4: Sous-échantillonnage temporel des données : $\mathbf{Y}^{K,s} \leftarrow \mathbf{Y}$ où $\mathbf{Y}^{K,s} \in \mathbb{R}^{n \times \pi p}$.
- 5: Extraction de la HRF dans chaque voxel avec le modèle RFIR : $\mathbf{h}_j^{K,s,\text{RFIR}}$.
- 6: Parcellisation des $\mathbf{h}_j^{K,s,\text{RFIR}}$ en K clusters.
- 7: Calcul de la matrice de connectivité $M^{K,s}$:

$$M^{K,s}(i; j) = \begin{cases} 1 & \text{si les éléments } i \text{ et } j \text{ appartiennent au même cluster} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (7.1)$$

- 8: **end for**
- 9: Calcul de la matrice de consensus \mathcal{M}^K à partir de $\mathbf{M} = \{M^{K,1}, \dots, M^{K,S}\}$:

$$\mathcal{M}^K(i; j) = \sum_{s=1}^S M^{K,s}(i; j) \quad (7.2)$$

\mathcal{M}^K indique le nombre de fois que les items i et j sont assignés au même cluster

- 10: Clusteriser la matrice de consensus \mathcal{M}^K pour obtenir la parcellisation $\mathcal{P}_{\text{cons}}^K$.
- 11: **for** $\mathcal{C}_k^K = \mathcal{C}_{k=0}^K$ à $\mathcal{C}_{k=K}^K$ **do**
- 12: Pour chaque parcellisation $\mathcal{P}_{\text{cons}}^K$ et chaque cluster $\mathcal{C}_k^K \in \mathcal{P}_{\text{cons}}^K$, calculer les indices moyens de consensus entre chaque paire de voxels appartenant au même cluster.
Dans le cluster \mathcal{C}_k^K :

$$cc^K(k) = \frac{1}{N_k - \mathbb{I}(j \in \mathcal{C}_k^K)} \sum_{j \in \mathcal{C}_k^K, j \neq i} \mathcal{M}^K(i; j) \quad (7.3)$$

- 13: Lancement du modèle JDE basé sur la parcellisation $\mathcal{P}_{\text{cons}}^K$. L'estimation de l'hémodynamique se fait dans chaque cluster \mathcal{C}_k^K : $\mathbf{h}_k^K = \{\mathbf{h}_{k=K_{\min}}^K, \dots, \mathbf{h}_{k=K_{\max}}^K\}$.
 - 14: Calcul de la probabilité *a posteriori* associée à chaque HRF estimée : pp_k^K .
 - 15: Calcul du poids $\omega_k^K = cc^K(k) \times pp_k^K$ associé à chaque HRF.
 - 16: Passage au niveau voxelique des poids et HRFs : $\forall j \in \mathcal{C}_k^K, \omega_j^K = \omega_k^K$ et $\mathbf{h}_j^K = \mathbf{h}_k^K$.
 - 17: **end for**
 - 18: **end for**
 - 19: Calcul du résultat final : $\mathbf{h}_j = \sum_{K=K_{\min}}^{K=K_{\max}} \mathbf{h}_j^K * \omega_j^K$
 - 20: **return** $\{\mathbf{h}_j\}_{j=1}^{j=J}$
-

d'autant plus grande que sa capacité à capturer le maximum de variance présente dans les données est grande. Autrement dit, plus le pourcentage de variance expliquée est grand, plus l'on considérera que le modèle est en adéquation avec les données.

Enfin, la précision de l'estimation de l'hémodynamique est également utilisée comme critère d'évaluation de la procédure. Sur données simulées, les formes de HRF estimées par les différentes modélisations ont ainsi été comparées à la vraie forme simulée.

7.3.1 Résultats sur simulations

Génération des données simulées

Les données temporelles BOLD, comprenant $N = 135$ scans, ont été simulées selon le modèle génératif (Eq. (8.4)) en utilisant un paradigme événementiel rapide comprenant 10 conditions ($M = 10$, $ISI = 3, 5 \text{ sec}$), les onsets étant encodés dans la matrice \mathbf{X} . Les motifs d'activation ont été tracés à la main : ils sont visibles en Fig. 7.2(b)-(c). Les niveaux de réponse neurale ont été tirés dans des lois gaussiennes : $(a_j^m | q_j^m = 1) \sim \mathcal{N}(2.5, 0.3)$ (voxels activés) and $(a_j^{m,s} | q_j^m = 0) \sim \mathcal{N}(0, 0.3)$ (voxels non activés). Huit territoires hémodynamiques différents ont été simulés, avec une forme de HRF différente dans chaque territoire (voir Fig. 7.2 (a)). La matrice \mathbf{P} comprend une base polynomiale d'ordre 4 pour tous les sujets et les coefficients de dérive ont été tirés dans une loi gaussienne : $\ell_j \sim \mathcal{N}(0, 0.3\mathbf{I}_4)$. Enfin, un bruit blanc a été superposé aux données : $\mathbf{b}_j^s \sim \mathcal{N}(0, 1.1\mathbf{I}_N)$.

Résultats obtenus

Le modèle JDE a été appliqué sur ces données synthétiques en utilisant soit notre procédure CC-JDE, soit le modèle JDE basé sur une parcellisation *a priori* des données. Dans ce second cas, la parcellisation *a priori* des données est réalisée à partir du GLM et nous évaluons l'impact de plusieurs parcellisations différant de par leur nombre de parcelles total.

Les parcellisations basées sur les résultats du GLM sont présentées en Fig. 7.2(d)-(f) et sont comparées aux véritables territoires hémodynamiques présentés en Fig. 7.2(a). Comme on le voit en Fig. 7.3(a), le critère d'information mutuelle normalisée des parcellisations issues du GLM est très inférieur à 1 : il varie autour de 0.5, selon le nombre total de clusters choisi ($K \in \llbracket 5; 11 \rrbracket$). On peut noter que la valeur du critère NMI est maximale lorsque le nombre de clusters choisi est égal au nombre de territoires hémodynamiques véritablement simulés : pour $K = 8$, $NMI \sim 0.6$. Pour $K = 8$, on peut vérifier sur la Fig. 7.2(e) la proximité relative entre la parcellisation basée sur le modèle GLM et la véritable parcellisation (Fig. 7.2(c)).

En pratique, l'objectif de la procédure CC-JDE est d'estimer au mieux les HRFs, de façon à pouvoir identifier au mieux les territoires hémodynamiques sous-jacents. Afin de vérifier cette propriété de la méthode, nous avons parcellisé les résultats hémodynamiques obtenus en sortie de la procédure CC-JDE : la parcellisation des résultats est présentée en Fig. 7.2(g). Il faut bien noter que la procédure CC-JDE ne fournit pas directement cette parcellisation, mais fournit une estimation de HRF par voxel, les estimées étant ensuite utilisées pour parcelliser les données. La valeur du NMI associé à cette parcellisation des résultats de la procédure CC-JDE (Fig. 7.2(g)) est très haute : $NMI \sim 0.8$. Ceci est en accord avec les observations visuelles de la Fig. 7.2 (lignes du haut et du milieu) : les territoires hémodynamiques sont mieux identifiés grâce à la procédure CC-JDE. Au contraire, les parcellisations issues du GLM ne permettent pas d'identifier aussi clairement les territoires hémodynamiques intrinsèques aux données.

Par ailleurs, les pourcentages de variance expliquée calculés pour chaque modèle montrent que l'estimation basée sur les parcellisations des résultats GLM est moins précise que celle réalisée en utilisant la procédure CC-JDE. Ces pourcentages de variance expliquée sont présentés en Fig. 7.3(b). Le pourcentage de variance expliquée simulé vaut 5 : $EV_{GT} = 0.05$ (la notation «GT» correspond à la vérité terrain (*Ground Truth*), présenté en **lignes vertes pointillées** sur la Fig. 7.3(b). En effet, nous avons généré les données de façon à ce que la variance de la partie

stimulus-induit du signal $Var\left(\sum_{m=1}^M a_j^m \mathbf{X}^m\right)$ soit égale à 5% de la variance totale du signal. Il faut noter que pour chaque modèle, les pourcentages de variance expliquée fournis sont moyennés à travers tous les voxels. Comme on le voit en Fig. 7.3(b), le pourcentage de variance expliquée est supérieur lorsqu'on utilise la procédure CC-JDE : $\%EV \sim 4$, proche de la vérité terrain, qui correspond à $\%EV = 5$. La notation «GT» correspond à la vérité terrain (*Ground Truth*.) Avec le modèle JDE classique basé sur une parcellisation aléatoire des données, les valeurs de $\%EV$ obtenues varient entre 0,26 et 0,37, plus éloignées de la valeur simulée.

Il faut noter un point important pour l'entière compréhension de la Fig. 7.3 : le nombre de clusters indiqué en abscisse de chaque graphique ((a) et (b)) n'a de sens que pour analyser les résultats du modèle JDE inféré sur les parcellisations issues du GLM. Le nombre de clusters total K variant entre 5 et 11, nous avons ajusté le modèle JDE standard 7 fois, sur chacune des parcellisations comprenant un nombre de clusters total K . Les pourcentages de variance expliquée correspondant aux 7 résultats JDE obtenus sont ensuite calculés. De même, les résultats hémodynamique provenant des 7 cas de figure sont parcellisés, résultant en l'obtention de sept parcellisations : pour chaque parcellisation, on calcule ensuite le NMI permettant d'évaluer la proximité avec la vraie parcellisation des territoires hémodynamiques. En revanche, l'approche CC-JDE est conçue de telle manière que le nombre de clusters final n'est pas fixé à l'avance. Une liste l de nombre de clusters total K est bien fixée, mais elle sert en entrée de la procédure et n'est pas utilisée pour inférer le modèle CC-JDE plusieurs fois. En pratique, le nombre de clusters final est déterminé à partir de la matrice de consensus clustering, construite après génération de nombreuses parcellisations aléatoires dont le nombre de clusters est pris dans la liste l (cf. Algorithme 1). À la fin de la procédure CC-JDE, on peut dire que les résultats d'estimation de l'hémodynamique et des amplitude de réponse ont été estimés en utilisant la totalité des parcellisations générées. Le pourcentage de variance expliquée est calculé en utilisant ces résultats finaux et ne varie pas selon le nombre de clusters total compris dans la liste l placée en entrée de la procédure CC-JDE et utilisée pour générer les parcellisations issues du GLM. De la même manière, les résultats hémodynamiques issus de la méthode CC-JDE sont à leur tour parcellisés et le critère NMI correspondant à cette parcellisation est constant, quel que soit le nombre de clusters total compris dans la liste l .

Enfin, nous avons investigué l'impact de l'utilisation de la procédure CC-JDE sur l'estimation des réponses hémodynamiques. La Fig. 7.5 présente les résultats d'estimation dans 4 des 8 territoires hémodynamiques simulés (ces 4 territoires sont indiqués par les flèches verte, jaune, violette et bleue au milieu de la figure). Pour chaque territoire, deux graphes sont présentés : sur le graphe du haut, on peut visualiser la HRF estimée avec la procédure CC-JDE et la HRF estimée lorsqu'on utilise l'approche JDE standard basée sur la vraie parcellisation des données (parcellisation montrée en Fig. 7.2(c)). Sur le graphe du bas sont visibles les HRFs estimées avec la méthode JDE issue des différentes parcellisations des résultats GLM (parcellisation avec un nombre total de clusters $K = 6$, $K = 8$ ou $K = 11$). Sur chaque graphe, la HRF simulée est systématiquement indiquée en **noir**.

De manière complémentaire, la Fig. 7.4 regroupe les cartes de temps d'arrivée au pic (TTP), obtenues avec la procédure CC-JDE (Fig. 7.4(e)) et la procédure JDE standard basée sur les différentes parcellisations des résultats GLM (Fig. 7.4(b), (c), (d)). La carte de TTP la plus proche de la vérité terrain est obtenue avec la procédure CC-JDE.

Quelle que soit la région considérée, nous observons logiquement que la HRF estimée par la

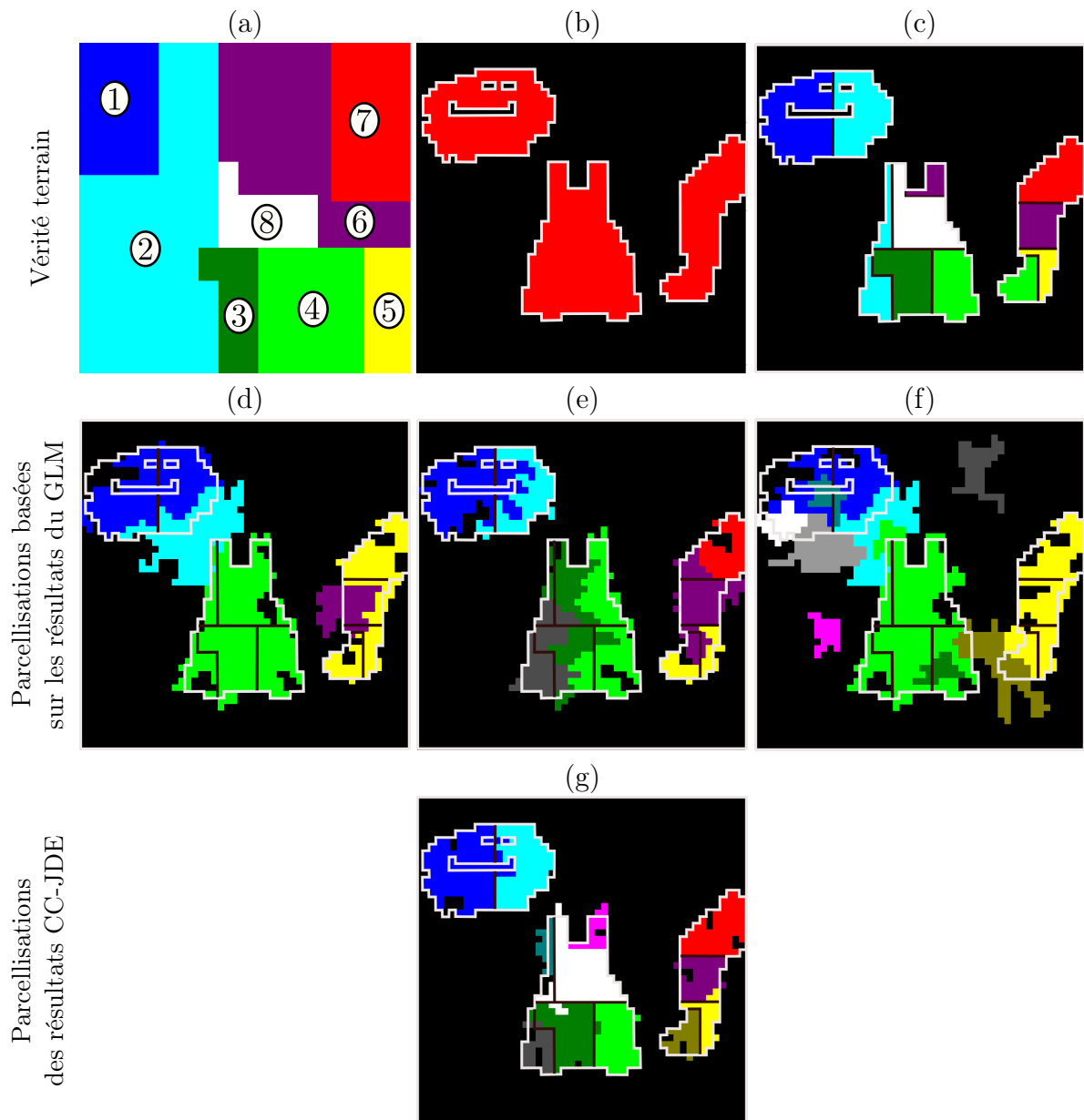


FIGURE 7.2 – Résultats sur simulations : parcellisations des rsultats du GLM et parcellisation hémodynamique des résultats de la méthode CC-JDE. En haut : Vérité terrain avec les territoires hémodynamiques simulés (a), les labels d'activation simulés (b) et superposition des motifs d'activation avec les territoires hémodynamiques. Au milieu : Parcelles obtenues en lançant l'algorithme de clustering avec les résultats du modèle GLM, pour un nombre de clusters total choisi $K = 6$ (d), $K = 8$ (e), $K = 11$ (f). En bas : Clustering des résultats hémodynamiques obtenus avec la procédure CC-JDE. Il faut noter que la procédure CC-JDE ne fournit pas directement cette parcellisation, obtenue en clusterisant les résultats hémodynamiques fournis par le modèle CC-JDE.

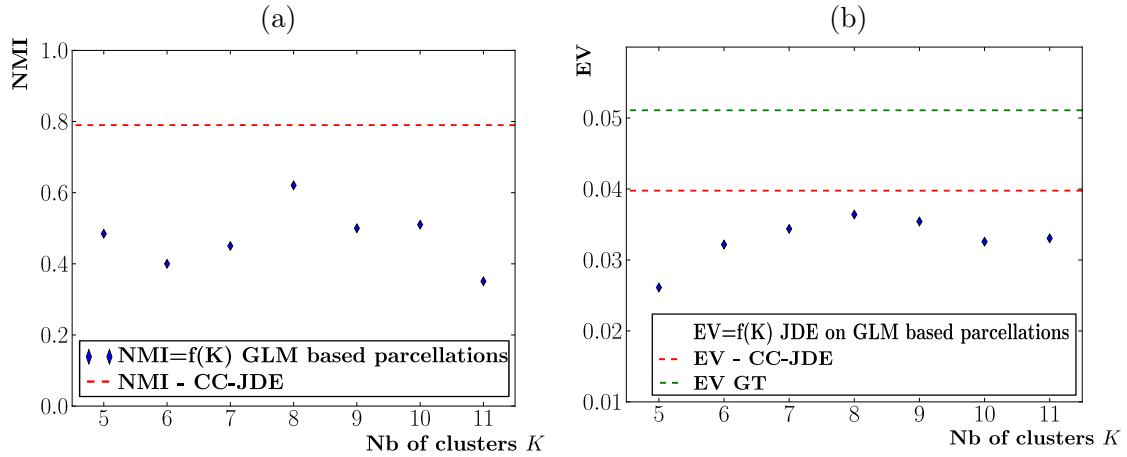


FIGURE 7.3 – Résultats sur simulations : évaluation de la qualité de la parcellisation des résultats GLM et des résultats CC-JDE (critère NMI) et évaluation du pourcentage de variance expliquée par le modèle CC-JDE et le JDE standard basé sur la parcellisation des résultats GLM. (a) : Comparaison, selon le nombre de clusters total K , des parcellisations issues du GLM avec la vérité terrain ($NMI = f(K)$ en **diamants bleus**) et évaluation des résultats CC-JDE (**lignes rouges en pointillés**). (b) : Pourcentages de variance expliquée (*Explained Variance* : EV), obtenus soit avec le modèle JDE en utilisant les parcellisations des résultats GLM (**diamants bleus**), soit avec la procédure CC-JDE (**lignes rouges en pointillés**). La vérité terrain (*Ground Truth* : GT) est présentée en **lignes vertes pointillées**.

méthode JDE inférée sur la vraie parcellisation des données est très proche de la HRF simulée. C'est également le cas de la HRF estimée avec la procédure CC-JDE. En revanche, en utilisant le modèle JDE basé sur les différentes parcellisations des résultats GLM, les HRFs estimées s'écartent systématiquement de la vérité terrain, même pour un nombre de clusters total égal à 8, pour lequel la parcellisation des résultats GLM est la plus proche de la vraie parcellisation. Pour les régions indiquées par les flèches verte et bleue, les HRFs estimées sont assez proches de la vérité terrain. On observe un léger décalage du TTP (TTP estimé de 8s pour les parcellisations avec 6 et 8 clusters, au lieu du TTP simulé de 10 sec, dans la région indiquée par la flèche verte) et des variations de l'amplitude de la HRF au niveau du TTP et de l'*undershoot* (région indiquée par la flèche bleue). Les HRFs estimées dans la région indiquée par la flèche violette sont également assez proches de la vérité terrain, avec un décalage du TTP pour les parcellisations avec 8 et 11 clusters ($TTP = 5,5sec, 6sec, 6,5sec$ pour les parcellisations avec 5, 8 et 11 clusters respectivement, au lieu du TTP simulé de 8sec). Dans la région indiquée par la flèche jaune, l'estimation est quant à elle fortement éloignée de la vérité terrain : les TTP estimés sont assez proches du TTP simulé de 5,5sec ($TTP = 5sec, 5,5sec, 6sec$ pour les parcellisations avec 11, 6 et 8 clusters, respectivement), mais les largeurs à mi-hauteurs et undershoot, notamment, sont bien trop grandes.

La parcellisation des résultats GLM contenant 8 clusters étant la plus proche de la vraie parcellisation des données, nous nous penchons plus particulièrement sur la carte de TTP correspondante (Fig. 7.4(c)). Cette carte permet d'identifier de manière très grossière les territoires hémodynamiques simulés : on identifie trois grandes régions correspondant aux motifs d'activation (motifs de gauche, central et de droite). Les territoires n°1 et 2 du motif de gauche (présentés en Fig. 7.2(a)) sont identifiables, comme sur la carte de TTP issue de la parcellisation avec 6

clusters ou la carte de TTP issue de la procédure CC-JDE. Pour le motif d'activation du milieu, la carte de TTP en Fig. 7.4(c) permet d'identifier deux grandes régions différant au niveau de l'hémodynamique, alors que le nombre de territoires simulés est de 4 dans ce motif central. De même, dans le motif de droite, un seul territoire est identifié. La procédure CC-JDE fournit au contraire une carte de TTP permettant d'identifier très finement les territoires hémodynamiques des motifs centraux (4 territoires) et de droite (4 territoires).

7.3.2 Résultats sur données réelles

Les données utilisées

Afin de valider la procédure sur données réelles, nous avons utilisé les données acquises chez un adulte sain, soumis au protocole expérimental «localizer» présenté en sous-section 6.3.2 du chapitre 6 et dont nous rappelons brièvement les caractéristiques. Ce protocole est un événementiel rapide, comprenant 10 conditions, visuelles et auditives, présentées durant une unique session de 128 scans, avec un TR de 2.4sec. La résolution choisie pour l'acquisition des données est ici de $2 \times 3 \times 3\text{mm}^3$. Nous nous sommes intéressés à une région d'intérêt situé dans le lobe temporal gauche, définie le long du sillon temporal supérieur (STS), impliqué dans la compréhension du langage. Pour les étapes de parcellisations basées sur les résultats RFIR, seules les HRFs estimées pour les conditions présentées en modalité auditive sont utilisées, la région du STS répondant essentiellement aux stimuli auditifs plutôt que visuels.

Résultats obtenus

Comme nous l'avons fait pour les données simulées, le modèle JDE a été appliqué plusieurs fois, en utilisant différentes parcellisations basées sur le modèle GLM, différant de par leur nombre de clusters total. La méthode CC-JDE est comparée à cette approche standard. Les cartes d'activation fournies par les résultats du GLM ont été clusterisées en utilisant un nombre total de clusters variant entre 20 et 40. On obtient ainsi 21 parcellisations issues du GLM, chacune de ces parcellisations étant ensuite utilisée comme parcellisation *a priori* avant l'analyse JDE.

Nous comparons tout d'abord la précision d'estimation en utilisant les pourcentages de variance expliquée. Comme on le voit en Fig. 7.6, le pourcentage moyen de variance expliquée obtenu après l'utilisation des parcellisations issues du modèle GLM (en bleu) est toujours plus bas que celui obtenu en utilisant la procédure CC-JDE (pourcentage de l'ordre de 4.5%). Ce résultat montre que la procédure CC-JDE semble plus adaptée aux données que la méthode JDE standard utilisant une parcellisation initiale des données préalablement à l'analyse.

Pour évaluer le potentiel impact sur des études neuro-scientifiques, nous avons observé les valeurs de TTP des HRFs estimées dans la région définie le long du STS. La Fig. 7.7 présente les valeurs de TTP obtenues dans cette région soit en utilisant une parcellisation basée sur les résultats GLM et comprenant 30 clusters (see Fig. 7.7(a)), soit en utilisant la procédure CC-JDE (voir Fig. 7.7(b)). En Fig. 7.7(b), nous identifions un gradient de vitesse d'activation le long du sillon temporal supérieur, qui a été déjà décrit chez des adultes et des enfants [Dehaene-Lambertz 2006, Brauer 2009]. Les réponses les plus rapides sont observées près du gyrus de Heschl et au milieu du STS (TTP de la réponse autour de 6 sec), avec un ralentissement le long de l'axe rostro-caudal. Dans les parties postérieures et antérieures de la région, les TTPs sont beaucoup plus bas avec des valeurs entre 8 et 11 secondes. On peut remarquer que les TTPs obtenus en utilisant la procédure CC-JDE varient de manière beaucoup plus graduelle le long

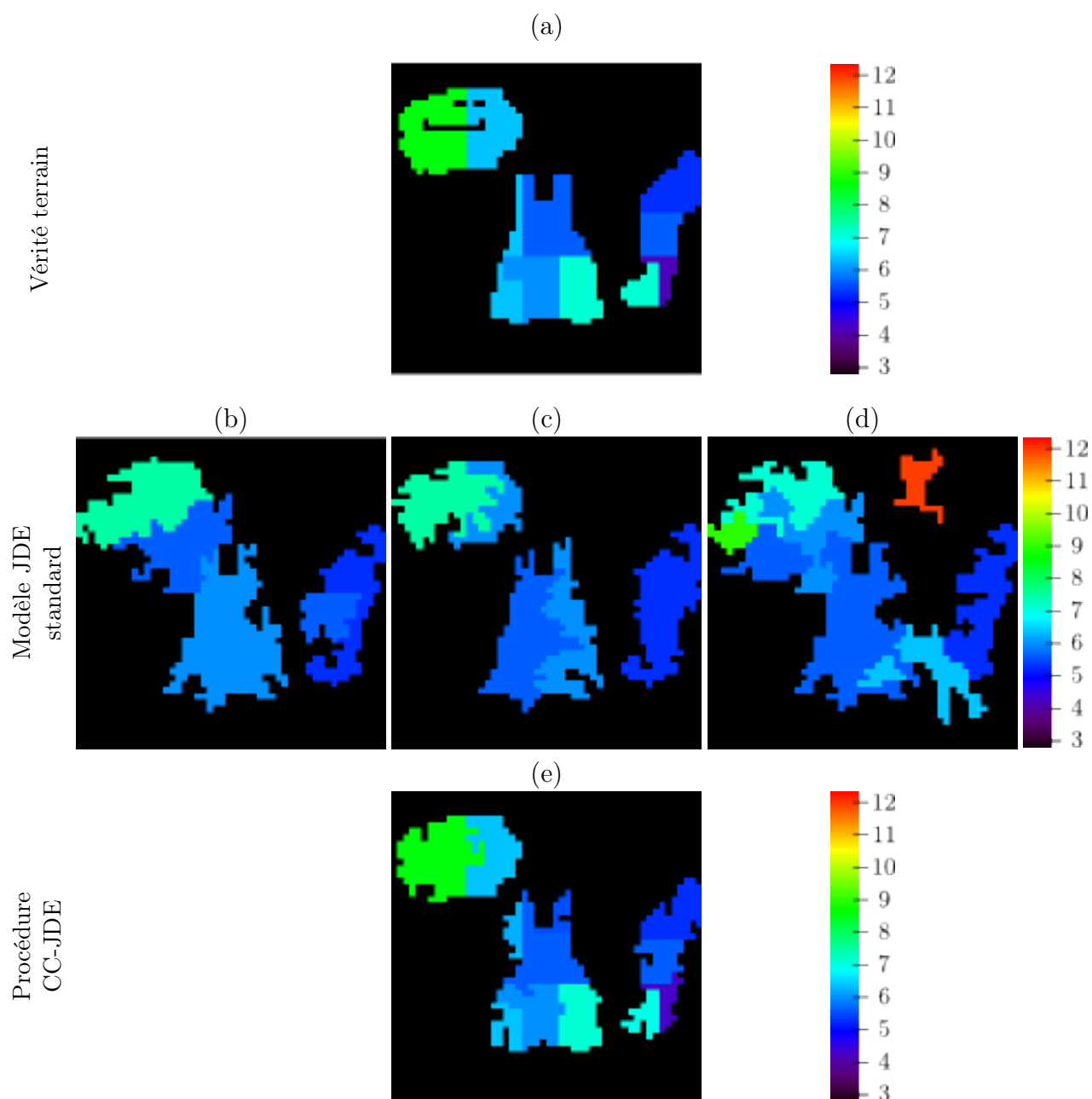


FIGURE 7.4 – Résultats sur simulations : cartes de TTP obtenues en utilisant la méthode CC-JDE ou l’approche JDE standard. (a) : Vérité terrain : carte de TTP obtenue à partir des HRFs simulées. (b), (c), (d) : Cartes de TTP issues des résultats de l’approche JDE standard : modèle JDE basé sur les parcellisations des résultats GLM, pour un nombre de clusters total choisi $K = 6$ (b), $K = 8$ (c), $K = 11$ (d). (e) : Carte de TTP issue des résultats de l’approche CC-JDE (e).

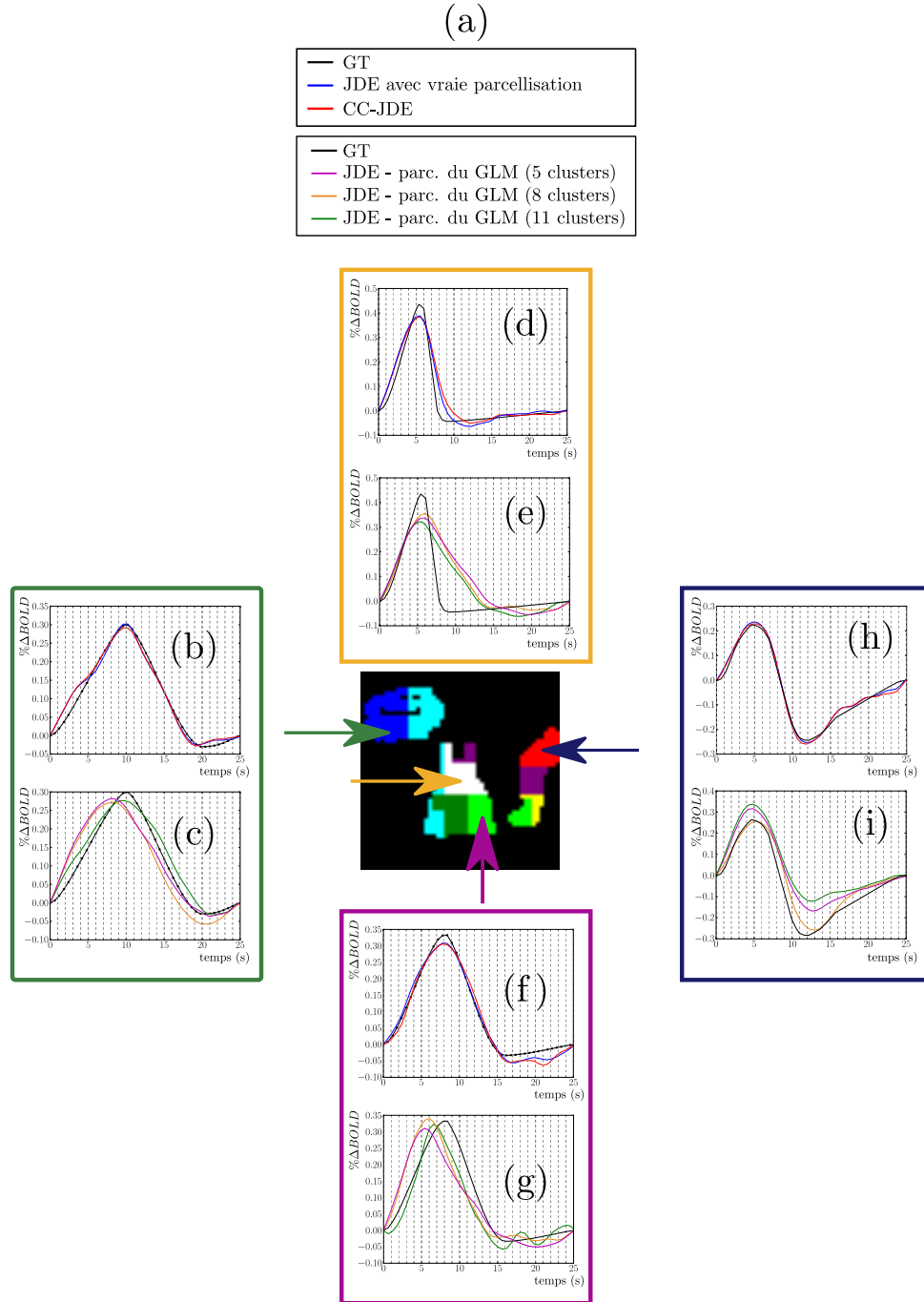


FIGURE 7.5 – Résultats sur simulations : comparaison de l'estimation de la HRF réalisée avec la méthode CC-JDE et le JDE standard basé sur la parcellisation des résultats du GLM. Au milieu : Territoires hémodynamiques simulés. Les flèches indiquent les régions pour lesquelles les HRFs issues de l'approche JDE standard et de l'approche CC-JDE sont comparées. (a) En haut : Légende pour les figures (b), (d), (f), (h). (a) En bas : Légende pour les figures (c), (e), (g), (i). (b), (d), (f), (h) : HRFs issues des résultats de l'approche JDE standard, pour chacune des 4 régions indiquées sur la carte du milieu : il s'agit du modèle JDE ajusté sur les parcellisations des résultats GLM, pour un nombre de clusters total choisi $K = 6$, $K = 8$ ou $K = 11$. La HRF simulée est indiquée en noir. La HRF estimée lorsqu'on utilise les véritables territoires hémodynamiques simulés (a) est indiquée en bleu. (c), (e), (g), (i) : HRFs issues de l'approche CC-JDE, pour chacune des 4 régions indiquées sur la carte du milieu. La HRF simulée est indiquée en noir.

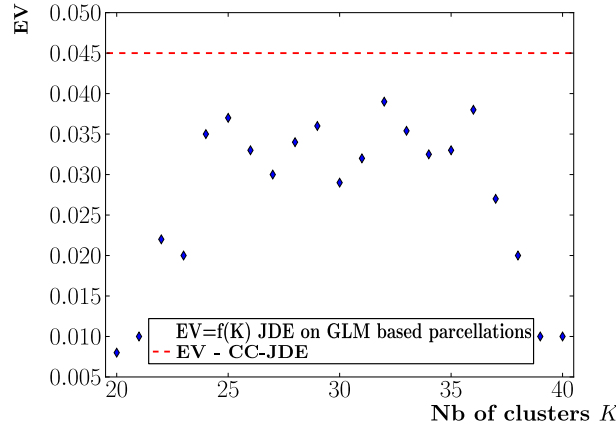


FIGURE 7.6 – Pourcentage de variance expliquée par le modèle, en utilisant soit la méthode JDE standard basée sur les parcellisations du GLM (diamants bleus), soit la procédure CC-JDE (lignes rouges en pointillés). Les %EV sont moyennés sur l'ensemble des voxels.

du STS que les TTP obtenues avec le modèle JDE classique combiné à une parcellisation des résultats GLM. La procédure standard ne permet pas non plus d'identifier clairement un gradient de réponse (gradient de TTP) le long du sillon temporal supérieur (voir Fig. 7.7(a)). Ainsi, nous constatons ici sur données réelles que la parcellisation initiale des données a un impact important sur les résultats hémodynamiques.

7.4 Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons présenté une approche combinant les techniques de consensus clustering et le modèle JDE, afin d'éviter de recourir à une parcellisation *a priori* des données qui peut biaiser les résultats hémodynamiques obtenus. Sur données simulées comme sur données réelles acquises chez un sujet, nous avons observé que la procédure CC-JDE semble être en meilleure adéquation avec les données (%EV supérieurs). Sur simulations, les formes de HRFs estimées par la méthode CC-JDE sont en outre plus précises que celles obtenues avec l'approche JDE standard, ce qui indique que les territoires hémodynamiques sous-jacents aux données d'IRMf sont mieux identifiés que lorsque l'on utilise une parcellisation des données basée sur les résultats du GLM. Pour améliorer encore la qualité de l'estimation, il serait envisageable d'étendre la procédure en utilisant des techniques combinant différents algorithmes de clustering des données temporelles en pondérant les résultats issus de chaque algorithme [Domeniconi 2009]. Il serait également intéressant de comparer notre approche avec la méthode de Détection-Estimation-Parcellisation conjointe [Chaari 2012a]. Enfin, l'approche CC-JDE utilisant l'inférence stochastique (MCMC) est coûteuse du point de vue computationnel, puisqu'elle consiste à lancer le modèle JDE de nombreuses fois sur différentes parcellisations des données sous-échantillonnées. Cet aspect a une importance limitée dans la mesure où l'approche CC-JDE a été développée pour étudier des régions spécifiques et non l'ensemble du cerveau de manière exploratoire. Néanmoins, il serait malgré tout avantageux d'utiliser un schéma d'inférence variationnelle [Chaari 2013], plus rapide que le schéma stochastique.

Par ailleurs, nous avons appliqué ici l'approche CC-JDE en utilisant des données acquises

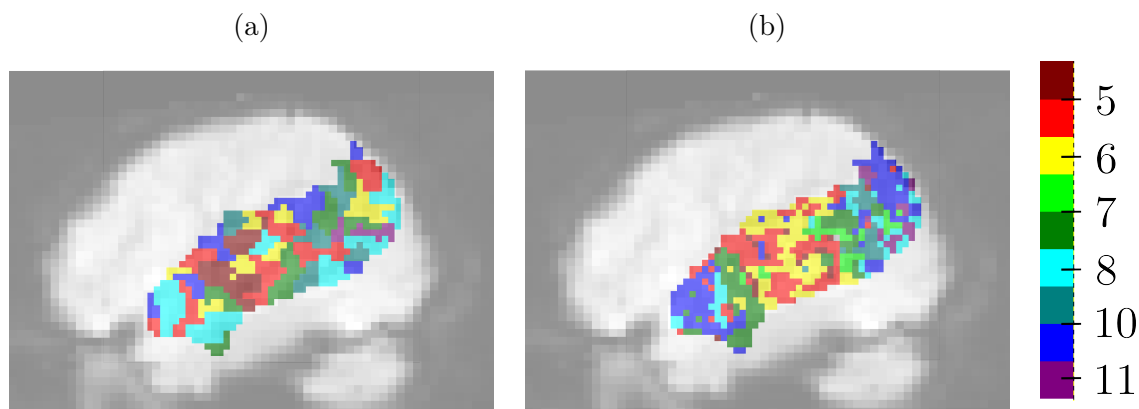


FIGURE 7.7 – Valeurs de temps d'arrivée au pic (TTP) (en sec) estimées le long du STS à partir des données réelles, en utilisant soit le modèle JDE classique basé sur une parcellisation des résultats GLM comprenant $K = 30$ clusters (a), soit la procédure CC-JDE (b). La palette sur la gauche présente la correspondance entre les couleurs choisies et les différentes valeurs de TTP, indiquées en secondes.

avec le paradigme «localizer», qui ne constitue pas vraiment un protocole cognitif. Par la suite, nous prévoyons d'appliquer cette méthode dans le cadre d'un protocole du langage, spécifiquement mis au point pour étudier l'effet de l'âge et de la capacité de lecture sur les réseaux du langage [Monzalvo 2012] (ce protocole sera présenté au chapitre suivant).

Comme de nombreux protocoles cognitifs impliquent l'utilisation de plusieurs sessions durant l'acquisition des données, une première étape nécessaire avant d'utiliser le modèle JDE pour traiter ce type de données est d'adapter l'approche au contexte multi-sessions. Cette adaptation et les applications correspondantes font l'objet du chapitre suivant.

Adaptation de la méthode JDE aux données multi-sessions

De manière courante, les paradigmes expérimentaux mis en place dans le cadre d'études neuroscientifiques en IRMf consistent en l'acquisition de plusieurs sessions successives, ce qui présente plusieurs avantages. Tout d'abord, le fait d'accumuler des données associées au même paradigme, donc aux mêmes conditions cognitives, permet d'augmenter le RSB¹. Les données acquises sur certaines sessions peuvent en effet être de meilleure qualité, ce qui permet d'accroître la sensibilité statistique des analyses effectuées pour détecter les aires cérébrales impliquées par le paradigme expérimental. Ensuite, le risque d'obtention de données inutilisables en raison de mouvements trop importants du sujet, ou bien suite à des périodes d'inattention, se trouve réduit. Le recours à plusieurs sessions s'avère notamment nécessaire en imagerie pédiatrique, les enfants étant plus facilement susceptibles de bouger dans l'IRM. Ainsi, dans le cadre du protocole du langage établi par Ghislaine Dehaene-Lambertz et Karla Monzalvo [Monzalvo 2012], les données ont été acquises sur 4 courtes sessions, répétant le même paradigme. Dans le cadre de la présente thèse, et en collaboration avec Ghislaine Dehaene-Lambertz, un des objectifs a été de répondre à des questions neuro-scientifiques d'intérêt pour son équipe, concernant notamment la mise en place du circuit du langage chez de jeunes enfants, âgés de 6 à 9 ans. Dans le cadre de cette collaboration, nous avons développé une extension du modèle JDE présenté au chapitre 5, initialement conçu pour traiter des données mono-session. Dans ce chapitre, nous expliquons tout d'abord le modèle de phases développé au sein du laboratoire UNICOG² pour étudier la rapidité de la réponse hémodynamique. Ensuite, nous présentons les approches habituellement utilisées pour modéliser les données multi-sessions dans le cadre du formalisme JDE, avant de détailler l'extension multi-sessions du JDE et d'indiquer les résultats de validation obtenus. Enfin, les résultats sur données réelles sont étudiés en comparaison avec les conclusions tirées par le Dr Ghislaine Dehaene-Lambertz et son équipe [Dehaene-Lambertz 2013b].

8.1 Le modèle de phases intra-sujet : état de l'art

Le modèle intra-sujet dit « de phases » consiste à modéliser le signal BOLD dans le cadre du GLM, en utilisant une fonction sinus et une fonction cosinus pour construire les régresseurs, au lieu de s'appuyer par exemple sur la HRF canonique et sa dérivée temporelle. Ainsi, deux régresseurs sont associés à chaque condition expérimentale, en convoluant les instants de présentation des stimuli avec les fonctions sinus et cosinus. De plus, dans le cadre du paradigme événementiel lent multi-sessions développé au sein de l'équipe du Dr Ghislaine Dehaene-Lambertz, la période

1. Rapport Signal Sur Bruit, présenté au chapitre 3.

2. Unité d'imagerie cognitive - laboratoire Inserm U992, dirigé par le Dr Stanislas Dehaene, professeur au Collège de France.

de chaque fonction est choisie égale au temps séparant la présentation de deux stimuli successifs (12 sec). Ce paradigme est présenté de manière plus détaillée au paragraphe 8.6 ci-dessous. La matrice de dessin du modèle comprend également plusieurs régresseurs censés prendre en charge les variations de signal liées aux mouvements des sujets, et un régresseur constant pour chaque session, modélisant la ligne de base.

Le choix de ce modèle revient à considérer que le signal BOLD étudié présente des fluctuations périodiques, dont on veut étudier la périodicité et le comportement en fonction de la stimulation. Plus précisément, on suppose que sur l'ensemble des acquisitions, la réponse à une condition expérimentale donnée peut être modélisée par une fonction sinusoïdale du type $f(t) = A \sin(\omega t - \phi)$, $T = \frac{2\pi}{\omega}$ étant la période du sinus, et ϕ la phase que l'on veut identifier. En s'appuyant sur la formule trigonométrique suivante :

$$\sin(A - B) = \sin A \cos B - \cos A \sin B,$$

on peut transformer le signal :

$$\begin{aligned} f(t) &= \sin(\omega t) \cos(\phi) - \cos(\omega t) \sin(\phi) \\ &= \beta_{sin} \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) - \beta_{cos} \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right), \end{aligned}$$

avec $\beta_{sin} = \cos(\phi)$ et $\beta_{cos} = \sin(\phi)$. L'hypothèse d'un signal périodique et l'utilisation de cette formule explique donc le choix des régresseurs sinus et cosinus. Après ajustement du modèle de phases aux données, les poids β_{sin}^m , associé à la fonction sinus, et β_{cos}^m , associé à la fonction cosinus, sont estimés pour chaque condition expérimentale m . On peut alors calculer la phase ϕ , située entre 0 et 2π , associée à chaque condition, de la manière suivante :

$$\phi = \arctan\left(\frac{\beta_{sin}^m}{\beta_{cos}^m}\right).$$

La phase est ensuite convertie en une fraction de la période de stimulation (12 sec dans le cas du paradigme de [Monzalvo 2012]) :

$$\phi_{sec} = \arctan\left(\frac{\beta_{sin}^m}{\beta_{cos}^m}\right) \times \frac{T}{2\pi}.$$

La valeur de phase ainsi obtenue donne une indication sur la rapidité de la réponse à une condition expérimentale donnée, ainsi que sur la durée de l'activation. Nous avons illustré cet aspect sur la Fig. 8.1 en représentant une fonction sinusoïdale de période $T = 2\pi$ dont la phase varie. Avec la modélisation choisie, plus la phase augmente en valeur absolue, plus le délai d'activation augmente : pour $\phi = 0$ sec, le TTP est de 1.57 sec alors qu'il est de 2.10 sec pour $\phi = \pi/6$ sec. Un cas de désactivation est représenté en Fig. 8.1(d) pour une phase $\phi = 5\pi/4$ sec, avec une réponse qui diminue jusque vers 2.36 sec, puis réaugmente jusque vers 5.5 sec. La FWHM correspondante est de 4.2 sec.

L'équipe du Dr Dehaene-Lambertz s'est appuyée sur une modélisation de ce type pour étudier le délai d'activation le long du Sillon Temporal Supérieur chez des enfants lecteurs et non-lecteurs. Nous y reviendrons au paragraphe 8.6.4.

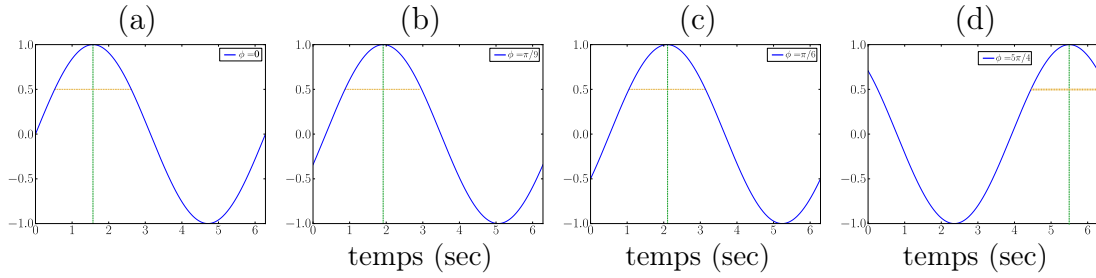


FIGURE 8.1 – Illustration du lien entre la phase estimée dans le modèle de phases et le délai et la durée d'activation. Les trois fonctions sinusoïdales présentées sont du type $f_i(t) = A \sin(\omega t + \phi_i)$, avec une période $T = \frac{2\pi}{\omega}$ constante ($T = 2\pi$) et une phase ϕ_i qui varie selon la fonction. Le TTP est mis en évidence par les traits pointillés verticaux verts et la FWHM par les traits pointillés horizontaux orange. (a) : Fonction sinusoïdale f_1 avec une phase $\phi_1 = 0$ sec : TTP=1.57 sec, FWHM=2.07 sec. (b) : Fonction sinusoïdale f_2 avec une phase $\phi_2 = \pi/9$ sec : TTP=1.91 sec, FWHM= 2.07sec. (c) : Fonction sinusoïdale f_3 avec une phase $\phi_3 = \pi/6$ sec : TTP=2.10 sec, FWHM= 2.07sec. (d) : Fonction sinusoïdale f_4 avec une phase $\phi_4 = 5\pi/4$ sec : temps d'arrivée au minimum d'activation de 2.36 sec, TTP=5.49 sec, FWHM= 4.2sec.

8.2 Approches standards d'analyse de données multi-sessions

Deux façons d'analyser les données multi-sessions étaient jusqu'à présent utilisées dans le cadre du formalisme JDE :

- une approche à effets fixes³, au sein de laquelle les niveaux d'activation sont considérés comme constants à travers les sessions, de même que la forme de réponse hémodynamique ;
- une approche à effets aléatoires au sein de laquelle les niveaux d'activation et la HRF sont considérés comme variant de manière indépendante à travers les sessions.

8.2.1 L'approche à effets fixes utilisée dans le cadre du JDE

L'approche à effets fixes utilisée habituellement consiste à modéliser toutes les données en concaténant les signaux acquis pour chaque session. Le modèle est toujours parcellique, et en chaque voxel j contenu dans la parcelle \mathcal{P}_γ , il s'écrit ainsi :

$$\begin{pmatrix} \mathbf{y}_j^{r=1} \\ \mathbf{y}_j^{r=2} \\ \vdots \\ \mathbf{y}_j^{r=R} \end{pmatrix} = \sum_{m=1}^M a_j^{m,c} \begin{bmatrix} \mathbf{X}^{m,r=1} \\ \mathbf{X}^{m,r=2} \\ \vdots \\ \mathbf{X}^{m,r=R} \end{bmatrix} \mathbf{h}_\gamma^c + \begin{bmatrix} \mathbf{P}_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \mathbf{P}_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \mathbf{P}_R \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \ell_j^{r=1} \\ \ell_j^{r=2} \\ \vdots \\ \ell_j^{r=R} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{b}_j^{r=1} \\ \mathbf{b}_j^{r=2} \\ \vdots \\ \mathbf{b}_j^{r=R} \end{pmatrix} \quad (8.1)$$

La notation r , avec $r \in \llbracket 1; R \rrbracket$, désigne ici le numéro d'une session donnée (nous faisons référence ici au terme anglais *run*). L'ensemble des données acquises au voxel j lors de la session r est noté \mathbf{y}_j^r et la matrice $\mathbf{X}^{m,r}$, de taille $N \times (D + 1)$, correspond à l'ensemble des occurrences

3. Il faut noter que cette approche n'est pas la même que l'analyse de groupe à effets fixes, présentée en Section 4.2.4 du chapitre 4, au sein de laquelle l'effet associé à chaque condition est considéré comme variable à travers les sessions.

des stimuli présentés lors de la session r , pour la condition expérimentale m . Comme on le voit avec l'Eq. (8.2), le niveau de réponse neurale en un voxel j pour une condition expérimentale donnée m est considéré constant à travers toutes les sessions : la notation choisie est $a_j^{m,c}$, la lettre c servant d'abréviation à l'adjectif « constant ». Il en est de même pour la forme de la réponse hémodynamique dans la parcelle \mathcal{P}_γ , ici dénotée \mathbf{h}_γ^c . La base polynomiale utilisée pour modéliser les dérives basses fréquences peut être choisie différemment d'une session à une autre, mais sans perte de généralités, nous considérons une base identique à travers toutes les sessions : $\mathbf{P}_r = \mathbf{P}$, $\forall r$. Ainsi, nous avons choisi d'utiliser pour l'écriture du modèle en Eq. (8.2) une matrice diagonale par blocs, de taille totale $(N \times R) \times (O \times R)$, chaque bloc étant constitué de la matrice \mathbf{P} . Les coefficients de régression correspondants varient en revanche entre les sessions, ils sont notés ℓ_j^r pour la session r . Enfin, on considère un bruit \mathbf{b}_j^r modélisé pour chaque voxel j et pour chaque session r , mais on fait l'hypothèse d'un modèle homoscédastique à travers les sessions : la variance (ou les coefficients AR dans le cas d'un bruit auto-régressif) associée au bruit est identique d'une session à l'autre. Les deux variables les plus intéressantes d'un point de vue cognitif, l'amplitude et la forme de la réponse hémodynamique, étant considérées comme constante à travers les sessions, l'approche a été dénommée « à effets fixes ».

L'inconvénient majeur de cette approche est qu'elle ne prend pas en compte les potentielles variations des amplitudes d'activation qui peuvent survenir entre les sessions. Lors d'acquisition multi-sessions, il peut arriver, par exemple, que le sujet soit moins attentif durant certaines sessions, en particulier lorsqu'il s'agit de sujets enfants. Il est donc apparu nécessaire de prendre en compte cette source de variabilité inter-sessions, qui a d'ailleurs déjà été étudiée dans d'autres travaux [Miezin 2000].

La modélisation de la réponse hémodynamique sous une forme unique à travers les sessions paraît, quant à elle, vraisemblable. Cette variable est en effet censée représenter plus spécifiquement la composante vasculaire du signal BOLD, et nous pouvons raisonnablement considérer que le système vasculaire répond de la même manière d'une session à l'autre, dans un territoire hémodynamique donné. De plus, si les parcelles définies préalablement à l'analyse représentent effectivement des territoires hémodynamiques, il est donc cohérent de supposer la HRF dans une parcelle donnée constante à travers les sessions. Bien sûr, ceci est une hypothèse de travail qui n'est peut-être pas toujours respectée en pratique, étant donné que la fonction de réponse hémodynamique reflète également des variations d'activité neurale, comme nous l'avons vu au chapitre 2.

8.2.2 L'approche à effets aléatoires

L'approche à effets aléatoires menée sur les données multi-sessions acquises chez un sujet est similaire à l'approche à effets aléatoires menée au niveau d'un groupe de sujets, présentée au chapitre 4. Nous rappelons ici brièvement son principe, dans le cadre du formalisme JDE. Les données de chaque session sont modélisées avec l'approche JDE standard. Ainsi, en chaque voxel j contenu dans la parcelle \mathcal{P}_γ , le modèle s'écrit de la manière suivante :

$$\begin{pmatrix} \mathbf{y}_j^{r=1} \\ \mathbf{y}_j^{r=2} \\ \vdots \\ \mathbf{y}_j^{r=R} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{m=1}^M a_j^{m,1} \mathbf{X}^{m,1} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \sum_{m=1}^M a_j^{m,2} \mathbf{X}^{m,2} & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \sum_{m=1}^M a_j^{m,R} \mathbf{X}^{m,R} \end{bmatrix} [\mathbf{h}_\gamma^{r=1}; \mathbf{h}_\gamma^{r=2}; \dots; \mathbf{h}_\gamma^{r=R}] + \begin{bmatrix} \mathbf{P} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \mathbf{P} & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \mathbf{P} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \ell_j^{r=1} \\ \ell_j^{r=2} \\ \vdots \\ \ell_j^{r=R} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{b}_j^{r=1} \\ \mathbf{b}_j^{r=2} \\ \vdots \\ \mathbf{b}_j^{r=R} \end{pmatrix} \quad (8.2)$$

Dans ce cas, les niveaux d'amplitude sont considérés comme variant indépendamment d'une session à une autre, tout comme la réponse hémodynamique. Comme pour l'analyse à effets fixes, nous considérons la même base \mathbf{P} pour toutes les sessions, tandis que les coefficients modélisant les dérives sont variables. Enfin, en ce qui concerne les résidus du modèle, les paramètres statistiques (variance dans le cas d'un bruit blanc, coefficients AR dans le cas d'un bruit auto-régressif) sont considérés comme fluctuant d'une session à l'autre.

Ainsi, la variabilité entre les sessions est ici modélisée pour chaque variable du modèle. Un moyennage est ensuite effectué pour recouvrer la forme de la réponse hémodynamique globale (que nous notons ci-dessous \mathbf{h}^g), ainsi que les amplitudes d'activation finales en réponse à chaque condition m et pour chaque voxel j (notées $a_j^{m,g}$) :

$$\mathbf{h}^g = \frac{1}{R} \sum_{r=1}^R \mathbf{h}_\gamma^r, \quad a_j^{m,g} = \frac{1}{R} \sum_{r=1}^R a_j^{m,r}$$

Cependant, il n'est pas forcément nécessaire d'estimer une forme de réponse hémodynamique par session, celle-ci pouvant vraisemblablement être considérée comme constante. En outre, l'estimation d'une HRF pour chaque session peut conduire à l'obtention de formes plus ou moins différentes, dépendant entre autres du RSB de chaque session, sans que l'on puisse véritablement établir quelle forme est la plus plausible. Dans ce cas, comme la moyenne est sensible aux données aberrantes (*outliers*), le moyennage des différentes formes estimées ne permet d'ailleurs pas forcément de recouvrer une meilleure forme de HRF, comme nous le verrons avec l'analyse menée sur données simulées en section 8.4. L'utilisation de toutes les données multi-sessions pour modéliser une seule forme de la HRF permet au contraire de réaliser une estimation plus robuste en tirant partie des données les plus informatives.

8.3 Le modèle JDE multi-sessions : MR-JDE

8.3.1 Modélisation du signal BOLD

Le modèle JDE standard écrit pour un paradigme mono-session a été étendu pour pouvoir prendre en compte différentes amplitudes d'activation entre les sessions. Par rapport à la Table 5.1, les nouvelles notations introduites sont présentées en Table 8.1 ci-dessous. Par la suite, nous distinguerons les notations utilisées ici de celles adoptées dans le cadre de l'extension multi-sujets qui sera détaillée au chapitre 9 : pour cela, nous utiliserons l'indice ou l'exposant « r » pour désigner une donnée, variable ou paramètre correspondant à la session r , tandis que l'indice ou

exposant s fera référence à un sujet s donné (cf. chapitre 9). L'extension multi-sessions de l'approche JDE sera abrégée MR-JDE (*multi-runs JDE*), de façon à la distinguer de l'abréviation choisie pour désigner l'extension multi-sujets : MS-JDE.

8.3.1.1 Les nouvelles variables introduites

Les variations des amplitudes d'activation peuvent être différentes d'une condition à l'autre, selon que l'activité est induite par telle ou telle condition expérimentale. Nous avons donc introduit une nouvelle variable, que nous appellerons par la suite niveau de réponse neurale par session (BRL par session). Cette variable correspond à l'amplitude de la réponse, de la même manière que les BRL définis dans le modèle JDE standard, à la différence que cette fois il s'agit d'un niveau de réponse par session. Nous noterons $\mathbf{A}^r = \{\mathbf{a}^{m,r}, m = 1 : M, r = 1 : R\}$ les BRLs estimés par sessions, avec $\mathbf{a}^{m,r} = \{a_j^{m,r}, j \in \mathcal{P}_\gamma\}$.

Nous introduisons également une autre variable, que nous appellerons par la suite niveau d'activation global : cette variable, définie pour chaque voxel et pour chaque condition expérimentale, reflète l'amplitude moyenne de réponse à travers l'ensemble des sessions, pour une condition expérimentale donnée. Nous noterons $\bar{\mathbf{A}} = \{\bar{\mathbf{a}}^m, m = 1 : M\}$ l'ensemble des niveaux d'activation globaux, avec $\bar{\mathbf{a}}^m = \{\bar{a}_j^m, j = 1 : J_\gamma\}$ et \bar{a}_j^m le niveau d'activation moyen sur l'ensemble des sessions au voxel j , pour la condition m . Dans le cadre bayésien, un nouveau niveau hiérarchique est ainsi introduit dans le modèle *a priori* : le lien entre les BRLs par session et le niveau d'activation global est présenté au paragraphe 8.3.2.2.

La fonction de réponse hémodynamique \mathbf{h}_γ , toujours définie dans chaque parcelle \mathcal{P}_γ , est, quant à elle, considérée constante à travers les sessions d'un paradigme expérimental.

8.3.1.2 Modèle d'observation MR-JDE intra-parcelle

Ainsi, le lien entre les données BOLD observées et les variables du modèle s'écrit de la manière suivante :

$$\forall j \in \mathcal{P}_\gamma, \forall r \in N_r, \quad \mathbf{y}_j^r = \sum_{m=1}^M \mathbf{a}_j^{m,r} \mathbf{X}^{m,r} \mathbf{h}_\gamma + \mathbf{P} \ell_j^r + \mathbf{b}_j^r. \quad (8.3)$$

La matrice de dessin $\mathbf{X}^{m,r}$ regroupe, comme dans le modèle JDE, les instants de présentation des stimuli. Sans perte de généralité, nous supposons par la suite que la matrice de dessin demeure inchangée entre les sessions ($\mathbf{X}^{m,r} = \mathbf{X}^m, \forall r$). Dans la plupart des paradigmes expérimentaux, hormis les paradigmes qui s'adaptent aux réponses du sujet, comme les paradigmes auto-cadencés (*self-paced* [Botzung 2008]), le protocole expérimental reste en effet constant à travers les sessions. Le nombre de scans sera également considéré constant à travers les sessions : $N_r = N \forall r$, ce qui n'empêche pas non plus d'utiliser le modèle dans un cas où le nombre de scans varierait entre les sessions. Les variables représentant les dérives basses fréquences sont quant à elle considérées comme variables à travers les sessions, puisque les facteurs physiologiques induisant ces dérives (respiration, rythme cardiaque) peuvent varier d'une session à l'autre. Nous utiliserons désormais la variable dénotée $\mathbf{L}^r = \{\ell_j^r, j \in \mathcal{P}\}$, correspondant aux dérives pour une session r donnée. Comme dans le cas du modèle à effets fixes utilisé dans le cadre du JDE (cf. paragraphe 8.2.1), la même matrice de fonctions polynomiales, \mathbf{P} , servant pour la modélisation

TABLE 8.1 – Variables et paramètres utilisés dans l’extension multi-sessions du JDE dans une parcelle donnée \mathcal{P}_γ comprenant J_γ voxels. Les changements de notation par rapport au JDE « classique » (cf table 5.1) sont indiqués en **jaune**.

	Notation	Définition
Variables	$\mathbf{b}_j^r \in \mathbb{R}^{N_r}$	Vecteur de bruit au voxel j , pour la session r
	$\bar{a}_j^m \in \mathbb{R}$	Niveau d’activation global, au voxel j , pour la condition m
	$\bar{\mathbf{a}}^m = \{\bar{a}_j^m, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \mathbb{R}^{J_\gamma}$	Niveau d’activation global, pour la condition m
	$\bar{\mathbf{A}} = \{\bar{a}_j^m\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$	Ensemble des BRLs calculés sur tous les sessions
	$a_j^{m,r} \in \mathbb{R}$	BRL au voxel j pour la condition m et pour la session r
	$\mathbf{a}^{m,r} = \{a_j^{m,r}, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \mathbb{R}^{J_\gamma}$	BRLs pour la condition m
	$\mathbf{A}^r = \{a_j^{m,r}\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$	Ensemble des BRLs dans la parcelle \mathcal{P}_γ , pour la session r
	$\mathbf{A} = \{\mathbf{A}^r, r = 1 : R\}$	Ensemble des BRLs par session dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$q_j^m \in \{0, 1\}$	Classe d’activation pour le voxel j et la condition m , sur l’ensemble des sessions
	$\mathbf{q}^m = \{q_j^m, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \{0, 1\}^{J_\gamma}$	Classes d’activation pour la condition m
Paramètres inconnus	$\mathbf{h}_\gamma = \{h_{d\Delta t}, d = 0 \dots D\} \in \mathbb{R}^{D+1}$	HRF échantillonnée dans la parcelle \mathcal{P}_γ avec un pas de temps Δ_t
	$\sigma_{j,r}^2 \in \mathbb{R}_+, \rho_j^r \in \mathbb{R}$	Paramètres <i>a priori</i> du bruit, pour la session r
	$\mathbf{\Gamma}_j^r \in \mathbb{R}^{N_r \times N_r}$	Matrice de covariance du bruit pour le voxel j et la session r
	$\boldsymbol{\theta}_0^r$	Hyper-paramètres liés au bruit, pour la session r
	$\boldsymbol{\theta}_0$	Ensemble des hyper-paramètres liés au bruit, pour toutes les sessions r
	$\boldsymbol{\mu}^m = \{\mu_0^m, \mu_1^m\} \in \mathbb{R}^2$	Moyennes du modèle de mélange des BRLs pour la condition m
	$\mathbf{v}^m = \{v_0^m, v_1^m\} \in \mathbb{R}_+^2$	Moyennes du modèle de mélange des BRLs pour la condition m
	$\beta^m \in \mathbb{R}_+$	Paramètre de régularisation du champ de Potts pour la condition m
	$\theta_A = v_a \in \mathbb{R}_+$	Variance des BRLs calculés par session
	$\bar{\boldsymbol{\theta}}_m = \{v_0^m, \mu_1^m, v_1^m, \beta^m\}$	Hyper-paramètres liés aux niveaux d’activation globaux, pour la condition m
	$\boldsymbol{\theta}_A = \{\bar{\boldsymbol{\theta}}_m\}_{m=1:M}$	Ensemble des hyper-paramètres liés aux niveaux d’activation globaux
	$v_{\mathbf{h}_\gamma} \in \mathbb{R}_+$	Variance <i>a priori</i> de la HRF
	$\boldsymbol{\theta}_{\mathbf{h}_\gamma}$	Hyper-paramètres liés à la HRF dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\boldsymbol{\ell}_{j,r} \in \mathbb{R}^O$	Dérives basses fréquences pour le voxel j et la session r
	$\mathbf{L}^r = \{\boldsymbol{\ell}_j^r\}_{j=1:J_\gamma}$	Dérives basses fréquences pour la session r , dans la parcelle
	$\mathbb{L} = \{\mathbf{L}^r\}_{j=1:J_\gamma}^{r=1:R}$	Ensemble des dérives basses fréquences sur toutes les sessions, dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\boldsymbol{\theta}_L$	Hyper-paramètres liés aux dérives
Grandeurs et paramètres fixés	\mathcal{P}_γ	Parcelle
	$\mathbb{V}_\gamma = \{j\}_{j=1:J_\gamma}$	Ensemble des voxels de la parcelle
	$N_r \in \mathbb{R}_+$	Nombre de scans (échantillons temporels) de la session r
	$\mathbf{Y}^r = \{\mathbf{y}_j^r, j \in \mathcal{P}\} \in \mathbb{R}^{N_r}$	Signal BOLD observé au voxel j , pour la session r
	$\mathbb{Y} = \{\mathbf{Y}_j^r, j \in \mathcal{P}, r = 1 : R\} \in \mathbb{R}^{N_r}$	Signaux BOLD observés sur l’ensemble des sessions, dans la parcelle \mathcal{P}
	$m \in \llbracket 1; M \rrbracket$	Conditions expérimentales
	$r \in \llbracket 1; R \rrbracket$	Indices des différentes sessions
	$\mathbf{X}^{m,r} \in \{0, 1\}^{N_r \times D+1}$	Matrice binaire d’occurrences des stimuli de la session r pour la condition m
	$\mathbf{P} \in \mathbb{R}^{N_r \times O}$	Base orthonormale de fonctions représentant les basses fréquences
	$\mathbf{D}_2 \in \mathbb{R}^{D-1 \times D-1}$	Matrice des différences finies à l’ordre 2

des dérivées basses fréquences, est utilisée pour toutes les sessions. Enfin, le bruit, noté \mathbf{b}_j^r , est ici modélisé par session de façon à prendre en compte des variations du rapport signal-à-bruit entre les acquisitions successives.

8.3.2 Inférence bayésienne pour le modèle MR-JDE

La présente Section détaille les différentes étapes de l'inférence bayésienne menée dans le cadre de l'extension multi-sessions du modèle JDE. En particulier, le choix des lois *a priori* pour les différentes variables est justifié.

8.3.2.1 Expression de la vraisemblance

On peut utiliser un modèle de bruit blanc pour chaque session r : $\mathbf{b}_j^r \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_{j,r}^2 \mathbf{I}_{N_r})$, avec une variance du bruit définie pour chaque session ($\sigma_{j,r}^2$ pour la session r). Comme nous l'avons évoqué au chapitre 5, il est aussi possible de choisir un modèle AR(1) pour le bruit, de façon à prendre en compte l'autocorrélation temporelle du bruit : $\mathbf{b}_j^r \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{\Gamma}_{j,r})$ avec $\mathbf{\Gamma}_{j,r} = \sigma_{j,r}^2 \mathbf{\Lambda}_{j,r}^{-1}$, avec $\mathbf{\Lambda}_{j,r}$ tridiagonale symétrique et dépendant du paramètre AR $\rho_{j,r}$ (cf. chapitre 5). Que le bruit soit blanc ou AR, on notera $\boldsymbol{\theta}_0^r$ l'ensemble des hyper-paramètres associés au bruit pour la session r , et $\boldsymbol{\theta}_0$ l'ensemble des hyper-paramètres du bruit pour toutes les sessions. D'après l'Eq. (8.3), la vraisemblance se factorise à travers les sessions :

$$p(\mathbb{Y} | \mathbf{A}, \bar{\mathbf{A}}, \mathbf{H}_\gamma, \mathbb{L}, \boldsymbol{\theta}_0) = \prod_{r=1}^R p(\mathbf{Y}^r | \mathbf{A}^r, \bar{\mathbf{A}}, \mathbf{H}_\gamma, \mathbf{L}^r, \boldsymbol{\theta}_0^r).$$

Et la vraisemblance pour une session r donnée s'écrit :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{Y}^r | \mathbf{A}^r, \bar{\mathbf{A}}, \mathbf{H}_\gamma, \mathbf{L}^r, \boldsymbol{\theta}_0^r) &\propto \prod_{j=1}^{J_\gamma} |\mathbf{\Gamma}_{j,r}|^{-\frac{1}{2}} \exp \left(-\frac{(\bar{\mathbf{y}}_j^r)^T \mathbf{\Gamma}_{j,r}^{-1} \bar{\mathbf{y}}_j^r}{2\sigma_{j,r}^2} \right) \\ &\propto \prod_{j=1}^{J_\gamma} \frac{(1 - \rho_j^2)^{1/2}}{\sigma_j^N} \exp \left(-\frac{(\bar{\mathbf{y}}_j^r)^T \mathbf{\Lambda}_{j,r} \bar{\mathbf{y}}_j^r}{2\sigma_{j,r}^2} \right). \end{aligned} \quad (8.4)$$

avec $|\mathbf{\Gamma}_j^r| = \sigma_{j,r}^{2N} |\mathbf{\Lambda}_{j,r}|^{-1}$ et $|\mathbf{\Lambda}_{j,r}| = 1 - \rho_{j,r}^2$ et $\bar{\mathbf{y}}_j^r = \mathbf{y}_j^r - \mathbf{P}\ell_j^r - \sum_{m=1}^M a_j^{m,r} \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma$.

8.3.2.2 Les lois *a priori* choisies

En ce qui concerne les connaissances *a priori* concernant des nouvelles variables introduites, nous procédons de la manière suivante. Tout d'abord, le niveau d'activation global à travers les sessions a un rôle similaire à celui joué par les BRLs précédemment définis pour le modèle standard : en effet, dans le cadre d'un protocole comprenant une unique session, le niveau d'activation global défini ici correspond aux BRLs du modèle standard. Ainsi, les niveaux d'activation moyens sur l'ensemble des sessions sont supposés indépendants à travers les conditions expérimentales :

$$p(\bar{\mathbf{A}} | \boldsymbol{\theta}_{\bar{\mathbf{A}}}) = \prod_m p(\bar{\mathbf{a}}^m | \bar{\boldsymbol{\theta}}_m)$$

Afin de modéliser la corrélation spatiale entre les voxels, nous utilisons toujours un modèle de mélange spatial adaptatif portant indirectement sur le niveau d'activation global, de la même manière que dans le modèle JDE standard. En pratique, un champ de Markov caché est introduit sur les variables d'allocations $\{q_j^m, j \in \mathcal{P}, m = 1 : M\}$, qui indiquent l'état d'activation des voxels pour chaque condition expérimentale (voxel activé, $q_j^m = 1$, ou non activé, $q_j^m = 0$, dans le cas d'un modèle à deux classes)⁴. Ainsi, l'*a priori* portant sur le niveau d'activation global sur l'ensemble des sessions s'écrit de la manière suivante :

$$p(\bar{\mathbf{a}}^m | \bar{\boldsymbol{\theta}}_m) = \sum_{\mathbf{q}^m} \left[\prod_{j=1}^{J_\gamma} Pr(\bar{a}_j^m | q_j^m, \bar{\boldsymbol{\theta}}_m) \right] p(\mathbf{q}^m | \beta^m)$$

avec $\bar{\mathbf{a}}^m$ suivant un mélange gaussien tel que $(\bar{a}_j^m | q_j^m = i, \bar{\boldsymbol{\theta}}_m) \sim \mathcal{N}(\mu_{im}, v_{im})$. Les hyperparamètres du niveau d'activation moyen sont regroupés dans la notation $\bar{\boldsymbol{\theta}}_m = \{v_{1m}, \mu_{1m}, v_{0m}, \beta^m\}$. Pour les voxels non activés ($i = 0$), nous fixons toujours la moyenne de la gaussienne à 0 : $\mu_{0m} = 0, \forall m$.

Les *a priori* portant sur les paramètres du mélange, notés $\bar{\boldsymbol{\theta}}_m$, sont les mêmes que ceux choisis dans le cadre du modèle JDE standard (cf. chapitre 5, section 5.4).

Un point important à noter concerne la variance des BRLs par session. Nous considérons *a priori* que les BRLs définis pour chaque session suivent une loi gaussienne centrée sur le niveau d'activation moyen à travers les sessions : $(\mathbf{A}^r | \bar{\mathbf{A}}, v_{\mathbf{a}}) \sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{A}}, v_{\mathbf{a}} \mathbf{I}_{M \times J_\gamma})$, avec une variance $v_{\mathbf{a}} > 0$ supposée constante à travers les voxels et les conditions expérimentales. Cette simplification provient du fait que les variations d'amplitude de réponse qui peuvent apparaître entre les conditions expérimentales sont supposées être déjà prises en compte par le niveau d'activation global sur l'ensemble des sessions. Ce niveau d'activation suit en effet *a priori* un mélange gaussien dont les paramètres varient avec les conditions expérimentales. Par ailleurs, en considérant une variance $v_{\mathbf{a}}$ identique quel que soit le voxel considéré, nous faisons l'hypothèse qu'entre deux sessions d'un paradigme, les amplitudes de réponse varient de manière homogène dans l'espace. Dans le cas d'un paradigme expérimental complexe, cette hypothèse n'est pas forcément réaliste : lorsqu'un grand nombre de régions cérébrales sont activées, on peut imaginer que les niveaux d'amplitude des régions sensorielles (aire visuelle par exemple) et des régions impliquant des fonctions cognitives évoluées (par exemple, la région impliquée dans des tâches de calcul mental) ne varient pas de la même manière entre deux sessions du paradigme. Néanmoins, dans le cadre de nos applications, nous étudions une région cérébrale donnée (le long du sillon temporal supérieur) et non les activations à l'échelle du cerveau, ce qui rend l'hypothèse plus réaliste. De plus, considérer une variance constante simplifie le modèle et réduit le temps de calcul, ce qui permet de traiter plus rapidement un grand nombre de sessions. L'*a priori* choisi pour la variance $v_{\mathbf{a}}$ est celui de JEFFREYS : $p(v_{\mathbf{a}}) = v_{\mathbf{a}}^{-1/2}$.

Les autres variables (HRF, dérivées) du modèle multi-sessions se sont vues attribuer les mêmes *a priori* que ceux définis dans le cadre du modèle JDE standard : $\mathbf{h}_\gamma \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, v_{\mathbf{h}} \mathbf{R})$, avec $\mathbf{R} = (\mathbf{D}_2^t \mathbf{D}_2)^{-1}$ et $(\ell_j^r | v_\ell) \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, v_\ell \mathbf{I}_{O \times J_\gamma})$. Concernant les dérivées basses fréquences, nous considérons que la variance $v_\ell = \sigma_\ell^2 > 0$ est constante à travers les conditions expérimentales et les voxels, de la même manière que pour la variance des BRLs définis par session. Pour l'ensemble des sessions, l'*a priori* portant sur les dérivées se factorise : $p(\mathbb{L} | v_\ell) = \prod_r p(\mathbf{L}^r | v_\ell)$, où $\mathbf{L}^r = \{\ell_j^r\}_{j=1:J_\gamma}$.

4. Le lecteur pourra se référer au chapitre 5 pour la description du modèle de mélange spatial adaptatif utilisé pour modéliser la corrélation spatiale.



L'ensemble des hyper-paramètres du modèle est rassemblé dans la notation $\Theta = \{\theta_0, \theta_A, \theta_{\bar{A}}, \theta_{h_\gamma}, \theta_L\}$, avec θ_0 contenant les hyper-paramètres liés au modèle de bruit pour toutes les sessions.

8.3.2.3 Loi jointe *a posteriori*

$$p(\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \bar{\mathbf{A}}, \mathbb{L}, \Theta | \mathbb{Y}) \propto p(\mathbb{Y} | \mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \bar{\mathbf{A}}, \mathbb{L}, \theta_0) p(\mathbf{A} | \bar{\mathbf{A}}, \theta_A) p(\bar{\mathbf{A}} | \theta_{\bar{A}}) p(\mathbf{h}_\gamma | v_{\mathbf{h}_\gamma})$$

On obtient ainsi :

$$\begin{aligned}
p(\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \bar{\mathbf{A}}, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta} | \mathbb{Y}) &\propto \left(\prod_{r=1}^R \prod_{j=1}^{J_\gamma} \frac{1}{\sigma_{j,r}^{N+1}} \right) \exp \left(-\frac{1}{2} \sum_{r=1}^R \sum_{j=1}^{J_\gamma} \frac{\bar{\mathbf{y}}_j^T \mathbf{A}_{j,r} \bar{\mathbf{y}}_j}{\sigma_{j,r}^2} \right) \\
&\times \left[\prod_{r,m} \left\{ \prod_j p(a_j^{m,r} | \bar{a}_j^m, v_a) \right\} \right] \prod_m \left(\sum_{\mathbf{q}^m} \left\{ \left[\prod_j p(\bar{a}_j^m | q_j^m, \bar{\theta}_m) \right] p(\mathbf{q}^m | \bar{\theta}_m) \right\} \right) \\
&\times \exp \left(-\frac{\mathbf{h}_\gamma^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{h}_\gamma}{2v_{\mathbf{h}_\gamma}} \right) \prod_{r=1}^R \left[\prod_j \exp \left(-\frac{\|\ell_j^r\|^2}{2v_l} \right) \right] \frac{1}{v_l^{(J_\gamma R O + 1)/2}} \\
&\times \prod_m p(\bar{\theta}_m) \cdot v_{\mathbf{a}}^{-1/2} v_{\mathbf{h}_\gamma}^{-\left(\frac{D-1}{2}\right)}
\end{aligned}$$

Comme dans le cas du modèle JDE standard, cette densité est trop complexe pour être calculée analytiquement. Nous avons choisi d'utiliser un schéma d'inférence stochastique des paramètres, suivant les méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov, présenté en Annexe B. Il serait également possible d'utiliser la formulation variationnelle de l'algorithme EM, de façon similaire à ce qui a été développé dans le cadre du modèle JDE mono-session [Chaari 2013]. Les lois *a posteriori* conditionnelles sont échantillonnées tour à tour au moyen de l'échantillonneur hybride de GIBBS-MÉTROPOLIS. Après convergence de la chaîne de MARKOV, les quantités d'intérêt sont estimées de la même façon que dans le cas du modèle JDE standard : on utilise la moyenne *a posteriori* (MP) pour toutes les quantités $\mathbf{x} \in \{\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \bar{\mathbf{A}}, \boldsymbol{\Theta}\}$: $\hat{\mathbf{x}}^{\text{MP}} = (T_c - T_0)^{-1} \sum_{t=T_0+1}^{T_c} \mathbf{x}^{(t)}$ (T_0 définit la période de chauffe et T_c le nombre d'itérations à convergence), et l'estimateur du Maximum *A Posteriori* marginal est utilisé pour estimer les labels d'activation : $(\hat{q}_j^m)^{\text{MMAP}} = \arg \max_i \left(\Pr(q_j^m = i | \mathbf{y}_j) \right)$.

8.3.2.4 Les lois *a posteriori* conditionnelles des inconnues

Nous précisons ci-dessous les lois *a posteriori* conditionnelles des trois variables présentant le plus d'intérêt d'un point de vue neuroscientifique : la HRF, les niveaux d'amplitude estimés par session et les niveaux d'amplitude globaux sur l'ensemble des sessions.

Loi conditionnelle *a posteriori* de la HRF

La loi *a posteriori* de la HRF est identifiée à une loi gaussienne multivariée : $(\mathbf{h}_\gamma | \mathbb{A}, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta}_0) \sim \mathcal{N}(\mu_{\mathbf{h}}; \Sigma_{\mathbf{h}})$, avec :

$$\Sigma_{\mathbf{h}}^{-1} = \frac{\mathbf{R}^{-1}}{v_{\mathbf{h}}} + \sum_{j=1}^{J_\gamma} \sum_{r=1}^R \frac{\mathbf{S}_{j,r}^T \mathbf{A}_{j,r} \mathbf{S}_{j,r}}{\sigma_{j,r}^2} \quad (8.5)$$

$$\mu_{\mathbf{h}} = \Sigma_{\mathbf{h}} \sum_{j=1}^J \sum_{r=1}^R \frac{\mathbf{S}_{j,s}^T \mathbf{A}_{j,r} (\bar{\mathbf{y}}_j^r - P\ell_{j,r})}{\sigma_{j,r}^2} \quad (8.6)$$

La notation $\mathbf{S}_{j,r}$ s'écrit : $\mathbf{S}_{j,r} = \sum_{m=1}^M a_j^{m,r} \mathbf{X}^m$.

Loi conditionnelle *a posteriori* des BRLs par session

La loi conditionnelle *a posteriori* des BRLs par session correspond à $p(\mathbf{A}|\bar{\mathbf{A}}, h_\gamma, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta}, \mathbb{Y})$:

$$\begin{aligned} p(\mathbf{A}|\bar{\mathbf{A}}, h_\gamma, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta}, \mathbb{Y}) &\propto p(\mathbb{Y}|\mathbf{A}, h_\gamma, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta})p(\mathbf{A}|\bar{\mathbf{A}}, \theta_A) \\ &\propto \exp\left(-\frac{1}{2}\sum_{r=1}^R\sum_{j=1}^{J_\gamma}\frac{\bar{\mathbf{y}}_j^{rT}\boldsymbol{\Lambda}_{j,r}\bar{\mathbf{y}}_j^r}{\sigma_{j,r}^2}\right).p(\mathbf{A}|\bar{\mathbf{A}}, \theta_A) \\ &\propto \exp\left(-\frac{1}{2}\sum_{r=1}^R\sum_{j=1}^{J_\gamma}\frac{\bar{\mathbf{y}}_j^{rT}\boldsymbol{\Lambda}_{j,r}\bar{\mathbf{y}}_j^r}{\sigma_{j,r}^2}\right).\exp\left(\frac{1}{2}\sum_{j=1}^{J_\gamma}\sum_{r=1}^R\left[\frac{a_j^{m,r}-\mu_{i,j}^{m,r}}{\sigma_{i,j}^{m,r}}\right]^2\right) \end{aligned}$$

L'expression étant factorisable sur les sessions et les voxels, on exprime en fait la probabilité $p(a_j^{m,r}|a_j^{m'\neq m,r}, \bar{a}_j^m, h_\gamma, \mathbf{L}^r, \theta_A, \mathbf{Y}^r)$. En ne gardant que les termes dépendants de $a_j^{m,r}$, on finit par identifier une distribution gaussienne *a posteriori* pour les BRLs par session :

$$p(a_j^{m,r}|a_j^{m'\neq m,r}, \bar{a}_j^m, h_\gamma, \mathbf{L}^r, \theta_A, \mathbf{Y}^r) \propto \frac{1}{\sigma_{i,j}^{m,r}} \exp\left(\frac{1}{2}\left[\frac{a_j^{m,r}-\mu_{i,j}^{m,r}}{\sigma_{i,j}^{m,r}}\right]^2\right), \quad (8.7)$$

avec les paramètres *a posteriori* suivants :

$$v_{i,j}^{m,r} = \sigma_{i,j}^{m,r\ 2} = [v_a^{-1} + \sigma_{j,r}^{-2}\mathbf{h}_\gamma^T \mathbf{X}^m \boldsymbol{\Lambda}_{j,r} \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma]^{-1}, \quad (8.8)$$

$$\mu_{i,j}^{m,r} = v_{i,j}^{m,r} \left[\frac{\mathbf{e}_{j,r}^{m\ T} \boldsymbol{\Lambda}_{j,r} \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma}{\sigma_{j,r}^2} + \frac{\bar{a}_j^m}{v_a} \right]. \quad (8.9)$$

On a : $\mathbf{e}_{j,r}^m = \mathbf{y}_j^r - \sum_{m'\neq m} a_{j,r}^{m'} \mathbf{X}^{m'} \mathbf{h}_\gamma - \mathbf{P}\ell_j^r$. Il faut par ailleurs bien noter que le terme v_a correspond à la variance *a priori* des BRLs par session.

Loi conditionnelle *a posteriori* des niveaux d'activation globaux à travers les sessions

La loi conditionnelle *a posteriori* du niveau d'activation global correspond à $p(\bar{\mathbf{A}}|\mathbf{A}, h_\gamma, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta}, \mathbb{Y})$:

$$\begin{aligned} p(\bar{\mathbf{A}}|\mathbf{A}, h_\gamma, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta}, \mathbb{Y}) &\propto p(\mathbf{A}|\bar{\mathbf{A}}, v_a)p(\bar{\mathbf{A}}|\theta_{\bar{\mathbf{A}}}) \\ &\propto \left[\prod_{r,m} \left\{ \prod_j p(a_j^{m,r}|\bar{a}_j^m, v_a) \right\} \right] \prod_m \left(\sum_{\mathbf{q}^m} \left\{ \left[\prod_j p(\bar{a}_j^m|q_j^m, \bar{\theta}_m) \right] p(\mathbf{q}^m|\bar{\theta}_m) \right\} \right) \end{aligned}$$

L'expression étant factorisable sur les conditions, on cherche à exprimer la probabilité $p(\bar{a}_j^m|\{a_j^{m,r}\}_{r=1:R}, h_\gamma, \{l_j^r\}_{r=1:R}, \theta_{\bar{\mathbf{A}}}, \{\mathbf{y}_j^r\}_{r=1:R}, \mathbf{q}_{k\sim j}^m)$, avec $\mathbf{q}_{k\sim j}^m$ les valeurs de la variable d'allocation pour les voxels voisins de j .

Dans le cas d'un échantillonnage de GIBBS, on peut écrire :

$$\begin{aligned}
 p(\bar{a}_j^m | \{a_j^{m,r}\}_{r=1:R}, h_\gamma, \{l_j^r\}_{r=1:R}, \boldsymbol{\theta}_{\bar{\mathbf{A}}}, \{\mathbf{y}_j^r\}_{r=1:R}, \mathbf{q}_{k \sim j}^m) &\propto \sum_{i=0}^{i=1} p(\bar{a}_j^m | q_j^m = i, \bar{\boldsymbol{\theta}}^m) \Pr(q_j^m = i | \mathbf{q}_{k \sim j}^m) \\
 &\times \prod_{r=1}^R p(a_j^{m,r} | \bar{a}_j^m) \\
 &\propto \sum_i \Pr(q_j^m = i | \mathbf{q}_{k \sim j}^m) \frac{1}{(v_i^m)^{1/2}} \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{(\bar{a}_j^m - \mu_{i,m})^2}{v_i^m}\right) \\
 &\times \exp\left(-\frac{1}{2} \sum_r \frac{(a_j^{m,r} - \bar{a}_j^m)^2}{v_a}\right),
 \end{aligned}$$

où le terme $\Pr(q_j^m = i | \mathbf{q}_{k \sim j}^m)$ désigne la probabilité que la variable q_j^m prenne la valeur i , sachant les états d'activation des voxels k voisins de j .

En ne conservant que les termes dépendants de \bar{a}_j^m , un mélange gaussien *a posteriori* est identifié pour les niveaux d'activation à travers les sessions :

$$p(\bar{a}_j^m | \{a_j^{m,r}\}_{r=1:R}, h_\gamma, \{l_j^r\}_{r=1:R}, \boldsymbol{\theta}_{\bar{\mathbf{A}}}, \{\mathbf{y}_j^r\}_{r=1:R}, \mathbf{q}_{k \sim j}^m) \propto \sum_i \tilde{\lambda}_{i,j}^m \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{(\bar{a}_j^m - \mu_{i,j}^m)^2}{v_i^m}\right)$$

avec :

$$v_{i,j}^m = \frac{v_a v_i^m}{v_a + R v_i^m} = \frac{1}{(v_i^m)^{-1} + R v_a^{-1}} \quad (8.10)$$

$$\mu_{i,j}^m = v_{i,j}^m \left[\frac{\mu_{i,m}}{v_i^m} + \frac{\sum_{r=1}^R a_j^{m,r}}{v_a} \right] \quad (8.11)$$

$$\tilde{\lambda}_{i,j}^m = \frac{(v_{i,j}^m)^{1/2}}{(v_i^m)^{1/2}} \exp\left(-\frac{1}{2} \left[\frac{(\mu_i^m)^2}{v_i^m} - \frac{\mu_{i,j}^{m^2}}{v_{i,j}^m} \right]\right) \cdot \Pr(q_j^m = i | \mathbf{q}_{k \sim j}^m) \quad (8.12)$$

Le terme $\Pr(q_j^m = i | \mathbf{q}_{k \sim j}^m)$ correspond à :

$$\Pr(q_j^m = i | \mathbf{q}_{k \sim j}^m) = \frac{\exp(\beta^m \sum_{k \sim j} \mathbb{1}(q_k = i))}{Z(\beta^m)}, \quad (8.13)$$

avec β^m le facteur de régularisation spatiale et Z la fonction de partition du champ de Potts *a priori* (cf. chapitre 5, paragraphe 5.5.2.2).

En pratique, on prendra pour les poids du mélange *a posteriori* les paramètres normalisés $\lambda_{i,j}^m$, avec $\lambda_{i,j}^m = \frac{\tilde{\lambda}_{i,j}^m}{\sum_i \tilde{\lambda}_{i,j}^m}$, de façon à ce que la somme des poids soit égale à 1. L'évaluation de la fonction de partition n'est pas nécessaire car le terme $Z(\beta^m)$ disparaît dans ce rapport.

Par ailleurs, il faut bien noter que la notation R désigne le nombre de sessions, et non pas la matrice de covariance *a priori* de la HRF, qui est quant à elle notée \mathbf{R} . De plus, comme précédemment, le terme v_a correspond à la variance *a priori* des BRLs par session. Les termes μ_i^m et v_i^m désignent les moyenne et variance du mélange *a priori* des niveaux globaux d'activation

sur l'ensemble de la parcelle \mathcal{P}_γ , pour la condition m . Il ne faut pas les confondre avec les termes $\mu_{i,j}^m$ et $v_{i,j}^m$ définis ci-dessus (Eqs. 8.12, 8.10, 8.11), qui correspondent quant à eux aux paramètres du mélange *a posteriori* suivi par le niveau d'activation global au voxel j , pour la condition m .

8.4 Validation sur données simulées

Génération des données simulées

Nous avons tout d'abord validé notre procédure sur données simulées, de façon à évaluer le gain obtenu en termes de détection d'activation grâce à l'utilisation du modèle multi-sessions plutôt que du modèle JDE standard. Quatre sessions ont été simulées avec différents niveaux de bruit : les deux premières sessions ($r = 1$ et $r = 2$) présentent un niveau de bruit comparable à celui que l'on observe habituellement sur données réelles, tandis que pour les deux dernières sessions ($r = 3$ et $r = 4$), le niveau de bruit est très élevé, de façon à simuler des données de mauvaise qualité avec un rapport Signal sur Bruit très dégradé. Ces deux dernières sessions correspondent à un cas extrême où un problème est apparu lors de l'acquisition des données.

Les signaux BOLD, comprenant $N = 128$ points temporels, ont été simulés selon le modèle génératif (Equation) en utilisant un paradigme événementiel rapide identique entre les quatre sessions, comprenant 2 conditions ($M = 2$, $ISI = 3,5s$). Les onsets sont encodés dans les matrices \mathbf{X}^1 et \mathbf{X}^2 , associées aux conditions 1 et 2, respectivement. Les motifs d'activation (labels \mathbf{Q}) ont été tracés à la main : ils sont visibles en Fig. 8.3 (en haut à droite). Les niveaux de réponse neurale ont été simulés selon des lois gaussiennes : $(a_j^m | q_j^m = 1) \sim \mathcal{N}(2.5, 0.3)$ (voxels activés) and $(a_j^{m,r} | q_j^m = 0) \sim \mathcal{N}(0, 0.3)$ (voxels non activés). La réponse hémodynamique \mathbf{h}_γ a été fixée à la forme canonique (visible en pointillés noirs en Fig. 8.4). La matrice \mathbf{P} comprend une base polynomiale d'ordre 4 pour toutes les sessions et les coefficients de dérive ont été tirés dans une loi gaussienne : $\ell_j^r \sim \mathcal{N}(0, 3.2\mathbf{I}_4)$. Enfin, un bruit blanc a été superposé aux données : $\mathbf{b}_j^r \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{:,r}^2 \mathbf{I}_N)$, la variance du bruit différant selon les sessions de façon à introduire des niveaux de RSB différents : $\sigma_{:,1}^2 = \sigma_{:,2}^2 = .6$ (RSB normal) et $\sigma_{:,3}^2 = \sigma_{:,4}^2 = 16$ (RSB très bas).

Résultats de détection d'activation

Le modèle JDE standard a été appliqué à chaque session indépendamment, tandis que le modèle multi-sessions introduit dans ce chapitre a été appliqué sur toutes les sessions en même temps. Nous présentons tout d'abord les résultats d'amplitude d'activation obtenus pour la condition $m = 1$ (pour la condition $m = 2$, les résultats sont identiques). La Fig. 8.3 regroupe les résultats concernant les niveaux d'amplitude de la réponse et également les poids du mélange *a posteriori* des BRLs : $\{\lambda_j^m\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$ dans le cas du modèle multi-sessions. Nous rappelons qu'en pratique, les poids du mélange gaussien *a posteriori* des BRLs sont identifiés de manière similaire pour le modèle JDE et son extension. Ils correspondent, pour un BRL dans un voxel donné et pour une condition donnée, aux probabilités d'appartenance aux classes constitutives du mélange *a posteriori* (gaussienne modélisant la classe active et gaussienne modélisant la classe inactive, cf. chapitre 5). En Fig. 8.3, nous présentons les poids associés à la gaussienne modélisant la classe activée. Pour chaque voxel j , cette valeur est située entre 0 et 1 et correspond à la probabilité d'appartenance du voxel à la classe activée du mélange identifié *a posteriori*, pour la condition m : $\lambda_j^m = (q_j^m = 1 | \mathbf{y}_j)$. Les deux premières colonnes de la Fig. 8.3 correspondent aux deux premières sessions, c'est-à-dire à une situation où le rapport signal à bruit a une valeur relative-

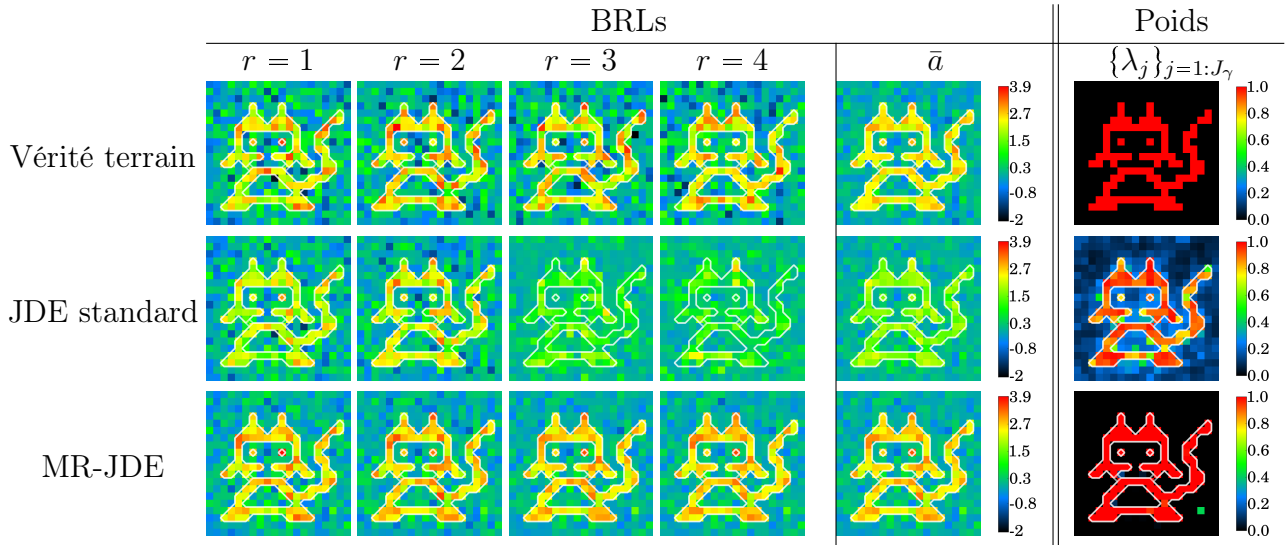


FIGURE 8.3 – Résultats sur simulations : comparaisons des performances de l’approche JDE multi-sessions et de l’approche JDE standard, en termes de détection d’activation. **En haut** : BRLs simulés par session et labels ($r = 1$ à $r = 4$) utilisés pour simuler les jeux de données artificiels. **Ligne du milieu** : BRLs estimés par session et labels obtenus avec le modèle JDE standard. **Ligne du bas** : BRLs estimés par session et labels obtenus avec l’extension multi-sessions. La 5ème colonne (BRL, \bar{a}) fournit la moyenne à travers les sessions des BRLs simulés (en haut), la moyenne des BRLs par session provenant du modèle JDE standard (au milieu) et le niveau d’activation global sur l’ensemble des sessions, obtenu avec l’extension MR-JDE (en bas). La 6ème colonne (Poids, $\{\lambda_j\}_{j=1:J_\gamma}$) fournit les valeurs des poids du mélange des BRLs identifié *a posteriori* (en haut), la moyenne des valeurs de poids du mélange estimées pour chaque session avec le modèle JDE standard (au milieu) et la carte des poids du mélange obtenue pour l’ensemble des sessions avec l’extension MR-JDE (en bas).

vement classique. Nous observons alors que les cartes de BRLs obtenues avec le modèle JDE standard sont assez proches des cartes simulées. Le modèle multi-sessions fournit quant à lui des résultats également proches de la vérité terrain. Les colonnes n° 3 et 4 de la Fig. 8.3 présentent les résultats obtenus lorsque les sessions sont particulièrement bruitées. Dans ce cas, les cartes de BRLs obtenues avec le modèle JDE standard sont beaucoup plus éloignées de la vérité terrain, avec des valeurs de BRLs bien inférieures à celles qui ont été simulées. Les résultats du modèle multi-sessions sont beaucoup plus sensibles, les BRLs obtenues plus proches de la vérité terrain.

Nous avons également calculé les cartes présentant la moyenne à travers les sessions des BRLs estimés par le modèle JDE standard. Cette carte est comparée au niveau d'activation global sur l'ensemble des sessions, estimé par le modèle multi-sessions (5ème colonne de la Fig. 8.3, 2ème et 3ème lignes). Nous observons que la valeur du niveau d'activation global sur l'ensemble des sessions estimé avec le modèle multi-sessions est beaucoup plus proche de la vérité terrain que la carte présentant la moyenne des BRLs du modèle standard.

Le modèle JDE standard semble donc régulariser les niveaux de réponse à travers les sessions et s'adapter au niveau de bruit à chaque session expérimentale. Nous comparons également la carte de labels du modèle multi-sessions à la carte présentant la moyenne à travers les sessions des labels estimés pour chaque session avec le modèle mono-session standard. Nous observons que la carte de labels du modèle multi-sessions est pratiquement identique à la carte de labels utilisés pour la simulation, tandis qu'avec le modèle mono-session, des différences importantes apparaissent. En effet, un certain nombre de voxels actifs sur la simulation sont labellisés soit comme appartenant à la classe non active (probabilité inférieure à 0.5), soit comme appartenant à la classe active mais avec une probabilité proche du hasard (0.5). Réciproquement, des labels élevés sont attribués à certains voxels appartenant en réalité à la classe non active. Ainsi, nous observons que la labellisation des voxels se fait de manière beaucoup plus robuste avec le modèle multi-sessions.

Résultats d'estimation de l'hémodynamique

Nous avons également comparé les résultats d'estimation hémodynamique entre le modèle mono-session standard et le modèle multi-sessions. Les résultats sont présentés en Fig. 8.4. à droite, les quatre HRF estimées pour chacun des sessions par le modèle JDE standard sont présentées, ainsi que la HRF véritablement simulée (en pointillés noirs). à gauche, nous présentons les HRFs estimées par le modèle multi-sessions ainsi que la moyenne des HRFs estimées pour chaque session par le modèle mono-session. Avec le modèle JDE standard, les HRFs estimées pour les deux sessions présentant le rapport signal à bruit le plus élevé sont très proches de la vérité terrain (en **bleu** et **vert**, Fig. 8.4 (a)). En revanche les HRFs estimées pour les sessions très bruitées (en **rouge** et en **cyan**) présentent des formes déformées avec un temps d'arrivée au pic et un temps d'undershoot décalés d'environ 1,5 secondes, avec une plus grande valeur de largeur à mi-hauteur. Malgré cela, la moyenne des HRFs estimées par le modèle mono-session (en **rouge** Fig.8.4 (b)) demeure comparable à la véritable HRF simulée, en particulier jusqu'au maximum d'amplitude. On observe cependant que le début de la réponse hémodynamique est systématiquement éloigné de la simulation : la pente à l'origine en particulier est mal estimée ce qui fait que sur les premières secondes d'estimation, la forme est différente de la vérité terrain. Au contraire, l'estimation avec le modèle multi-sessions permet d'obtenir une forme très proche de la simulation, et ce jusque vers la 10ème seconde (proximité au niveau du pic notamment), l'estimation étant moins précise après le temps d'undershoot. Cette estimation moins précise sur

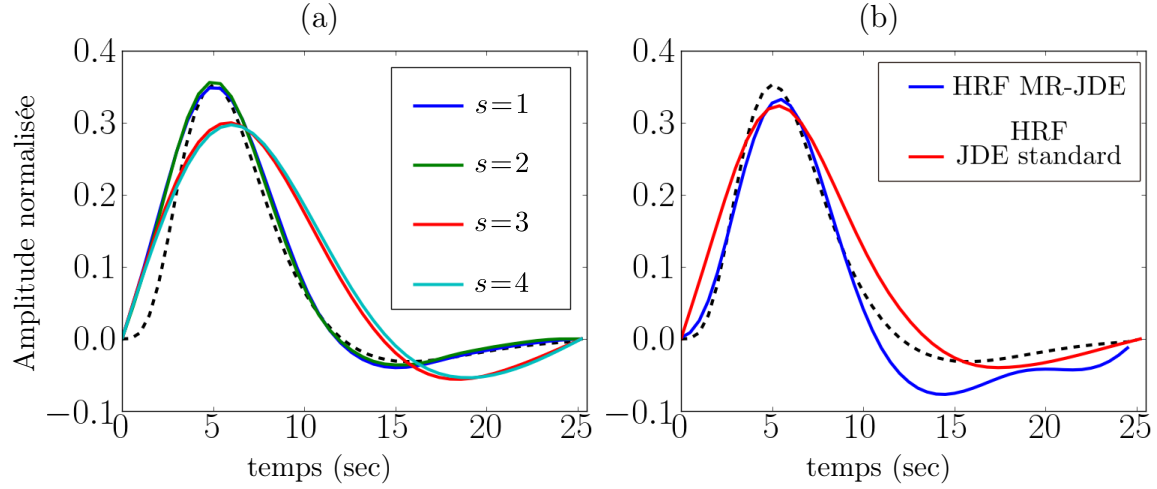


FIGURE 8.4 – **Résultats d'estimation de la HRF sur les données simulées.** (a) : HRFs estimées pour chaque session en utilisant le modèle JDE standard. (b) : Moyenne à travers les sessions des HRFs estimées par session avec le modèle mono-session (en rouge) et HRF estimée pour l'ensemble des sessions avec le modèle MR-JDE (en bleu). Pour les deux graphes, la HRF simulée est présentée en **lignes noires pointillées**, la même forme a été utilisée pour simuler les données des 4 sessions.

la fin de la réponse peut s'expliquer par le fait que le niveau du RSB est beaucoup plus bas après l'undershoot, rendant l'estimation plus difficile.

8.5 Résultats sur données réelles

8.5.1 Les données utilisées

Afin de valider la procédure sur données réelles, nous avons utilisé les données acquises chez un adulte sain, soumis à six sessions du protocole expérimental « localizer » présenté en section 6.3.2 du chapitre 6. (protocole événementiel rapide, comprenant 10 conditions, visuelles et auditives, présentées durant une session de 128 scans, avec un TR de 2.4 sec pour une résolution spatiale de $2 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$). Nous nous sommes plus spécifiquement intéressés à une région bien précise, située dans le lobe temporal droit, définie manuellement et parcellisée en 10 clusters. Les modèles JDE standard et multi-sessions ont été comparés en utilisant la même procédure que pour l'analyse des données simulées. Cette région est censée répondre avec un niveau d'activation élevé lorsque des conditions expérimentales auditives sont présentées, nous nous intéresserons donc à l'amplitude de la réponse pour une des conditions auditives du paradigme (plus précisément, la condition auditive consistant à faire écouter au sujet une phrase en français).

8.5.2 Résultats

Nous présentons en Fig. 8.5 la moyenne des BRLs par session obtenues avec le modèle standard (en (a)) ainsi que le niveau d'activation global sur l'ensemble des sessions estimé par le modèle multi-sessions (en (b)). Nous observons que les valeurs de ce niveau d'activation global

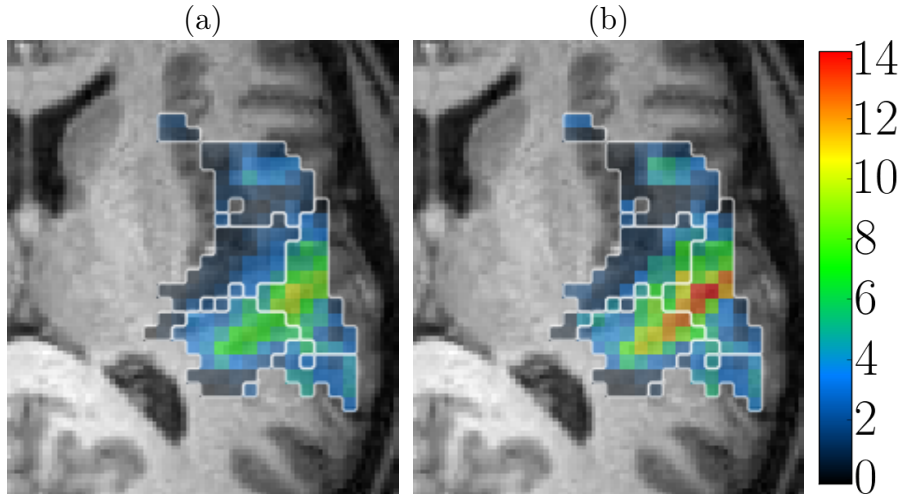


FIGURE 8.5 – **Résultats d'estimation des BRLs sur données réelles** : il s'agit d'un zoom sur la région temporale droite. **(a)** : Moyenne à travers les sessions des BRLs estimées pour chaque session en utilisant le modèle JDE standard. **(b)** : Niveau d'activation moyen estimé sur l'ensemble des sessions avec l'extension MR-JDE. La palette de couleurs située à droite correspond à la taille d'effet.

sont beaucoup plus contrastées, avec une valeur de pic plus élevée ($\bar{a}_j^m \sim 14$ au niveau du pic, cf. Fig. 8.5 (b)), que les valeurs de la moyenne des BRLs à travers les sessions, dénotée $\overline{a}_j^{m,r}$ ($\overline{a}_j^{m,r} \sim 10$, cf. Fig. 8.5 (a)) pour la condition m correspondant à l'écoute de phrases en français. Comme pour les données simulées, le moyennage à travers les sessions diminue ici l'amplitude de la réponse en raison de la variabilité inter-session. Au contraire, nous constatons ici l'avantage d'une estimation d'un niveau d'amplitude sur l'ensemble des sessions, par incorporation d'une couche hiérarchique supplémentaire dans le modèle, comme cela est proposé dans l'extension MR-JDE. Les résultats obtenus sont plus sensibles et la réponse mieux détectée.

Par ailleurs, en ce qui concerne les résultats hémodynamiques dans la parcelle présentant le maximum d'activation, nous constatons que la moyenne des HRFs estimées à travers les sessions avec le modèle mono-session est relativement proche de la HRF estimée avec le modèle multi-sessions, essentiellement jusque vers la 6ème seconde. Ensuite, les estimées présentent des fluctuations plus ou moins importantes. La forme de la HRF estimée avec le modèle multi-sessions paraît cohérente par rapport aux connaissances de la littérature : en effet, dans cette région sensorielle, la réponse hémodynamique est connue pour être proche de la forme canonique, ce que nous retrouvons avec les présents résultats. Avec le modèle JDE standard, la HRF moyenne à travers les sessions semble plus éloignée de la version canonique.

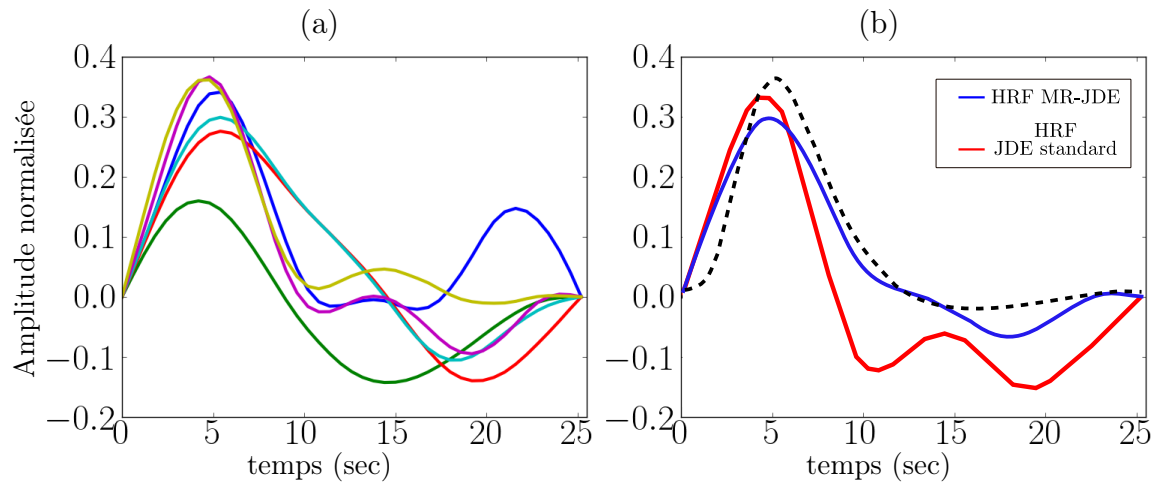


FIGURE 8.6 – **Résultats d'estimation sur données réelles.** (a) : HRFs estimées pour chaque session en utilisant le modèle JDE standard. (b) : Moyenne à travers les sessions des HRFs estimées par session avec le modèle SS-JDE (en rouge) et HRF estimée pour l'ensemble des sessions avec le modèle MR-JDE (en bleu). Pour les deux graphes, la HRF canonique est présentée en lignes noires pointillées.

8.6 Application neuro-scientifique en imagerie pédiatrique

8.6.1 Les données utilisées

Le modèle JDE multi-sessions a également permis d'analyser les données acquises chez des enfants de 6 et 9 ans, en collaboration avec l'équipe de Ghislaine Dehaene-Lambertz. Les données ont été acquises à Neurospin, avec le scanner Tim Trio Siemens à 3 Tesla (mode séquentiel, $TR = 2,4$ sec, $TE = 30$ msec, résolution spatiale de $3 \times 3 \times 3$ mm³), sur quatre sessions comprenant chacune 80 volumes, le paradigme étant identique d'une session à l'autre. Le protocole expérimental est un événementiel lent, mis au point sous la direction de Ghislaine Dehaene-Lambertz [Monzalvo 2012]. Les stimulations consistent en l'écoute de courtes phrases prononcées en français (langue maternelle des enfants) ou en japonais (langue étrangère comprise par aucun des enfants). à la fin de chaque phrase, les enfants appuient sur un bouton, ce qui permet de vérifier leur niveau d'attention. Chaque session fonctionnelle comprend quatre phrases différentes exprimées dans chacune des langues, chaque phrase étant répétée une fois pour une durée totale de la session de 3min14sec (16 phrases). La durée moyenne d'une phrase est similaire en français et en japonais (2707 msec et 2724 msec respectivement), la répétition d'une phrase se produisant systématiquement 12 secondes après la première présentation.

Les données ont été pré-traitées en utilisant le logiciel SPM5 : la correction du mouvement puis la correction du délai d'acquisition inter-coupes (coupe de référence prise au milieu temporel de l'acquisition du volume), le recalage anatomo-fonctionnel et la normalisation spatiale ont été appliqués. En revanche, nous avons utilisé les données non lissées en entrée du JDE et de son extension multi-sessions. Nous comparons tout d'abord au niveau intra-sujet les résultats du modèle JDE standard moyennés sur les sessions aux résultats obtenus avec l'extension

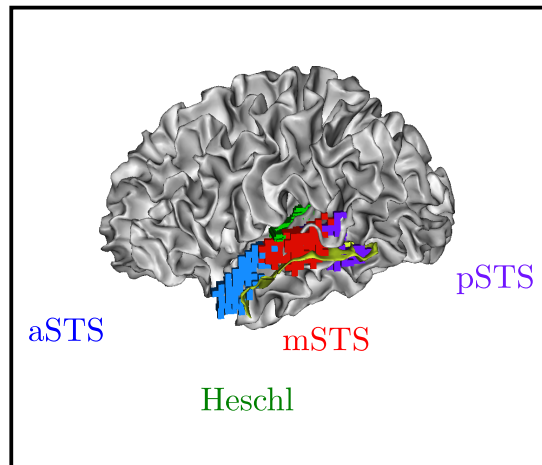


FIGURE 8.7 – Localisation des quatre régions étudiées le long du STS : une région antérieure, une région située au milieu du STS, la région du gyrus de Heschl et une région postérieure.

multi-sessions. Ensuite, nous investiguons la dynamique temporelle de la réponse au niveau de populations de sujet. Un des objectifs de cette étude, comme des études menées par l'équipe du Dr Dehaene-Lambertz, est d'étudier l'effet de l'âge et de la capacité de lecture sur les réseaux du langage parlé [Monzalvo 2012].

Les quatre régions étudiées le long du STS

Quatre régions situées dans l'hémisphère gauche, le long du sillon temporal supérieur, ont été étudiées : une région dans la partie postérieure du STS (maximum d'activation en $[-52, -42, -6]$)⁵, une région au milieu du STS (maximum d'activation en $[-64, -24, 0]$), une région au niveau du gyrus de Heschl $[-48, -20, 4]$ et enfin une région dans la partie antérieure du STS $[-48, -8, -8]$. Sur la Fig. 8.7, ces quatre régions sont localisées sur une surface corticale normalisée.

Notons que les données dans les différentes régions temporelles n'ont pas toutes été acquises au même moment et l'orientation des coupes n'est pas parallèle au gyrus temporal. De ce fait, lors de l'étude des différences de rapidité de réponse entre ces régions, il faut garder à l'esprit qu'il peut aussi exister un biais lié à l'acquisition elle-même. Ce point ne sera pas

8.6.2 Résultats intra-sujet

La Fig. 8.8 regroupe les résultats d'analyse concernant un sujet de six ans. Les résultats de détection d'activation pour le contraste « phrases en français » sont présentés sur la gauche de la Fig. 8.8 (ce contraste rassemble la présentation de tous les stimuli consistant en des phrases en français). En haut à gauche se trouve la moyenne à travers les sessions des valeurs de BRLs estimées pour chaque session, avec le modèle JDE standard. Les niveaux d'activation globaux estimés par le modèle multi-sessions sont présentés en bas. Nous constatons d'abord que les valeurs de BRL estimées par le modèle multi-sessions sont bien plus élevées que la moyenne des

5. Les coordonnées sont indiquées en mm, dans le repère du MNI.

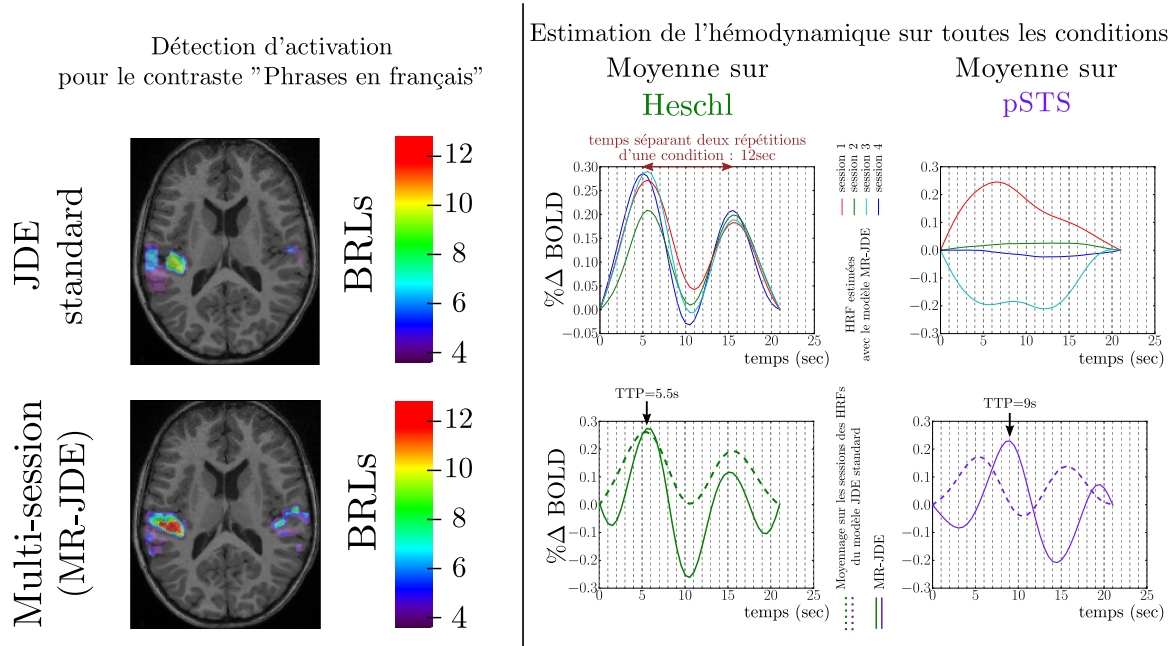


FIGURE 8.8 – Résultats de détection d’activation et d’estimation de l’hémodynamique obtenus chez un enfant de 6 ans. Le modèle JDE standard est comparé à son extension multi-sessions.

BRLs par session estimés dans le cadre du modèle JDE standard. Comme cela était observé sur simulations, il semble que notre extension soit plus efficace pour permettre la détection d’activations, en comparaison avec un moyennage des résultats JDE standard à travers les sessions. En effet, nous avons par ailleurs observé des valeurs comparables entre la moyenne des variances des BRLs estimés par session avec le modèle standard et les variances correspondant au niveau d’activation sur l’ensemble des sessions, calculées avec l’extension multi-sessions. Il est donc possible, comme nous le faisons ici, de comparer directement les valeurs des BRLs entre les deux approches. D’autre part, l’assymétrie d’activation entre les lobes temporaux droit et gauche (lobe temporal gauche plus activé) est visible lorsque l’on observe les résultats de l’extension multi-sessions, mais beaucoup moins nette avec le modèle JDE standard moyenné à travers les sessions. Cette constatation est plutôt en faveur de l’utilisation de l’extension multi-sessions du JDE.

Les résultats d’estimation de l’hémodynamique sont présentés sur la droite de la Fig. 8.8 : deux régions ont été étudiées, la région de Heschl et une région située dans la partie postérieure du STS (la localisation de ces deux régions est plus précisément indiquée en Fig. 8.7). Il faut noter que les HRFs ont ici été estimées sur 21 secondes, avec un pas d’échantillonnage $dt = 0,6$ sec. Pour chaque région, sur le haut de la figure sont présentées les quatre HRF estimées pour chacune des quatre sessions du paradigme, en utilisant le modèle JDE standard, et en bas se trouve la moyenne à travers les sessions de ces quatre HRFs (traits pointillés), ainsi que la forme de la réponse hémodynamique estimée avec le modèle multi-sessions (traits pleins). Une première observation intéressante concerne la forme observée pour chaque réponse hémodynamique : du fait du paradigme expérimental, au sein duquel chaque stimulation est répétée une fois, 12 secondes après la première présentation, les HRFs présentent toutes deux pics séparés de 12 secondes

exactement. Par la suite, lors de l'analyse de groupe menée sur les données d'enfants, nous avons choisi d'estimer la HRF sur une durée de 12 secondes, de façon à n'étudier que le premier pic. Ensuite, nous constatons que la pertinence ou non d'utilisation du modèle JDE standard dépend de la région considérée. En effet, dans la région auditive primaire de Heschl, qui est connue pour répondre de manière stable, les quatre HRFs estimées par le modèle standard pour chacune des 4 sessions présentent des formes assez proches : l'estimation semble donc plutôt robuste à travers les sessions. En revanche, les HRFs estimées avec le modèle JDE standard pour la région située dans la partie postérieure du STS présentent des formes très différentes, ce qui démontre la perte de robustesse. Lorsque l'on compare la moyenne des HRFs estimées avec le modèle JDE standard à la forme estimée sur l'ensemble des sessions par le modèle multi-sessions, on observe également des différences qui dépendent de la région considérée. Ainsi, on constate pour la région de Heschl des temps d'arrivée au pic similaires entre ces deux courbes (TTP de l'ordre de 5 sec pour le premier pic), alors que les TTP diffèrent complètement dans la région postérieure du STS. Le TTP est de 5 sec pour la courbe moyenne à travers les sessions des HRFs estimées avec le modèle JDE standard, tandis qu'on observe un premier TTP à 9 sec pour la HRF du modèle multi-sessions. Il semblerait que le modèle multi-sessions permette une estimation plus robuste dans cette région postérieure. En effet d'après la littérature [Brauer 2009], la région de Heschl est censée répondre beaucoup plus vite que des régions postérieures le long du STS. Nous retrouvons ce résultat avec l'extension multi-sessions, mais pas par moyennage des HRFs estimées avec le modèle JDE standard.

Afin d'investiguer plus en profondeur la dynamique temporelle de la réponse BOLD dans le lobe temporal, nous nous sommes par la suite essentiellement intéressés aux résultats d'estimation de la HRF. Avant d'étudier la variabilité hémodynamique au niveau de populations d'enfants, il est donc apparu important de valider de manière plus approfondie les résultats d'estimation fournis par l'extension multi-sessions : nous détaillons dans la section suivante la validation menée au niveau intra-sujet.

8.6.3 Validation de l'approche par *cross-validation*

Nous avons fait appel à une technique de validation croisée, fréquemment utilisée pour évaluer les performances d'un modèle prédictif, comme par exemple un modèle de *decoding* en IRMf. En apprentissage statistique, ou *machine learning*, la validation croisée permet ainsi de caractériser la capacité de généralisation d'un classifieur. Dans le cadre de la validation croisée (*Cross Validation* : CV), les données sont partitionnées en des sous-échantillons complémentaires, une partie des données (ensemble d'apprentissage) étant injectée dans l'algorithme pour construire la règle de classification (estimation des paramètres du modèle), et l'autre partie des données (ensemble de validation) permettant de tester la règle de décision et d'évaluer la capacité de prédiction du modèle appris. L'une des procédures les plus classiques est la validation croisée en k -parties (k -folds) qui consiste à diviser les données en k sous-échantillons, un seul sous-échantillon étant utilisé pour tester le modèle, les $k - 1$ autres servant d'ensemble d'apprentissage. La procédure est répétée k fois, chacun des k sous-échantillons étant utilisé une fois comme ensemble de validation.

Dans notre cas, l'objectif n'est pas de tester le pouvoir prédictif d'un classifieur, mais d'évaluer la robustesse d'estimation de la HRF dans le cadre du modèle multi-sessions. La qualité d'estimation a ainsi été évaluée en utilisant le pourcentage de variance expliquée par le modèle (*EV*), présenté au chapitre 7, qui reflète dans une certaine mesure la qualité d'adéquation du

modèle aux données⁶.

Pour mettre en place la validation croisée, nous disposons des signaux temporels acquis lors des 4 sessions identiques : les données d'une session constituent une observation. Ainsi, dans la mesure où le nombre d'observations est limitée, nous avons choisi d'effectuer une validation croisée du type *Leave-One-Out*, qui est un cas particulier de la validation en k -parties, lorsque k est égal au nombre d'observations n disponibles dans les données. Ainsi, dans notre cas, $k = n = 4$, correspondant aux 4 sessions acquises, et nous avons choisi de construire 4 ensembles d'apprentissage différents, correspondant aux différentes combinaisons de 3 sessions parmi les 4 (sessions 2, 3, 4, sessions 3, 4, 1, sessions 4, 1, 2 et 1, 2, 3). En effet, le paradigme comprenant un nombre limité de conditions (16 conditions correspondant chacune à une phrase présentée seulement deux fois sur l'ensemble d'une session), il faut disposer de suffisamment de données pour assurer une estimation suffisamment robuste, ce qui reste le cas lorsque 3 sessions parmi les 4 sont utilisées pour l'estimation. Ainsi, la procédure suivante a été mise en place :

1. Sélection des données d'une session parmi les quatre : cette session correspond à l'ensemble de validation ;
2. Estimation de la HRF avec le modèle MR-JDE, en utilisant les données des trois autres sessions, qui constituent l'ensemble d'apprentissage. Nous notons cette HRF estimée \hat{h}^{3sess} ;
3. Utilisation de l'ensemble de validation, injecté dans un modèle du type SAGLM⁷, où la forme de la HRF est fixée non plus à sa version canonique, mais correspond à la forme \hat{h}^{3sess} . Les amplitudes de réponse estimées sont notées $\hat{a}_j^m \text{ SAGLM}$;
4. Sélection de la parcelle P_{act} la plus activée dans chaque région d'intérêt (parcelle présentant le plus grand nombre de voxels actifs⁸) ;
5. Evaluation du pourcentage de variance expliquée moyen dans P_{act} :

$$EV_{P_{act}} = \sum_{j \in P_{act}} \frac{Var(\hat{y}_j)}{Var(\mathbf{y}_j)} = \sum_{j \in P_{act}} \frac{Var\left(\sum_{m=1}^M \hat{a}_j^m \text{ SAGLM} \mathbf{X}^m \hat{h}_{P_{act}}^{3sess}\right)}{Var(\mathbf{y}_j)}$$

Cette procédure est répétée 4 fois, en sélectionnant à chaque fois les données d'une session différente comme ensemble de validation.

L'étape 3 permet de réutiliser la HRF estimée sur l'ensemble d'apprentissage pour calculer un signal stimulus induit qui dépend (i) des amplitudes estimées sur l'ensemble de validation, (ii) de la HRF estimée sur l'ensemble d'apprentissage. Comme le modèle JDE estime à la fois la HRF et les amplitudes de réponse, il est nécessaire de faire appel pour cette étape à l'approche SAGLM qui permet de fixer une forme prédéfinie de HRF, tout en estimant les amplitudes de la même façon que le modèle JDE.

Les résultats obtenus sont présentés en Fig. 8.9, pour chacune des 4 régions d'intérêt située le long du STS : le pourcentage de variance expliquée (%EV) calculé pour chacune des 4 répétitions

6. Ce critère est différent du calcul de la somme quadratique des résidus, qui correspond exactement à l'écart entre le modèle et les données et reflète la variabilité non-expliquée par le modèle.

7. Le modèle SAGLM est une version intermédiaire entre le JDE et le GLM : les amplitudes de réponse par condition et par voxel sont estimées comme dans le formalisme JDE, mais la forme de la HRF est fixée par l'utilisateur.

8. Cette façon de sélectionner la parcelle la plus activée est similaire à celle qui a été utilisée avec des données d'adultes : cf. chapitre 6.

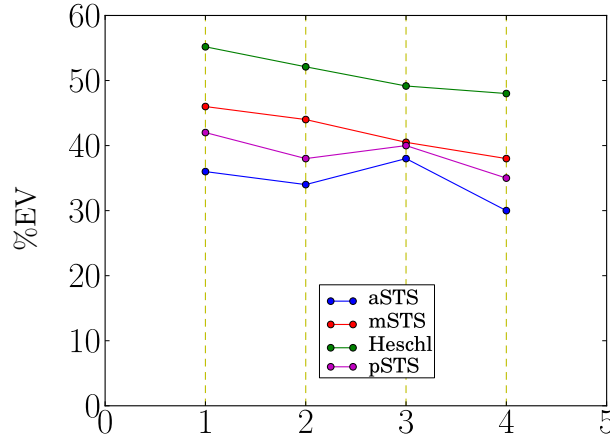


FIGURE 8.9 – Résultats intra-sujet de la procédure de *Cross Validation Leave-One-Out* menée pour évaluer la robustesse d'estimation de l'approche MR-JDE. Le pourcentage de variance expliquée (%EV) est exprimé pour chacune des 4 répétitions de la procédure *Leave-One-Out*, numérotées i , i variant de 1 à 4 : dans chaque cas, les données de la session n° i sont utilisées comme ensemble de validation, les trois autres sessions servant d'ensemble d'apprentissage (par exemple, pour $i = 1$ en abscisse, la combinaison des sessions {2, 3, 4} est utilisée comme ensemble d'apprentissage).

de la procédure est indiqué en fonction du numéro de la session servant d'ensemble de validation. Pour chaque région, on observe que ce pourcentage varie faiblement d'une répétition de la procédure de *cross validation* à l'autre : l'écart-type minimal est de 2.58 % pour la région de Heschl et de 3.09% pour la région médiane du STS. Ainsi, la qualité d'adéquation du modèle aux données semble plutôt stable lorsque l'on sélectionne différents jeux de données. Par ailleurs, on observe que la région de Heschl présente un pourcentage de variance expliquée moyen de 51.1 % à travers les répétitions de la procédure de CV, nettement supérieur à celui des autres régions (34.5 % pour la région antérieure du STS, 38.7 % pour la région postérieure, 42.1 % dans la région médiane). Les régions antérieure et postérieure semblent donc être celles pour lesquelles le modèle présente le moins d'adéquation aux données. Nous revenons sur ces deux aspects (stabilité de la réponse dans la région de Heschl, plus grande variabilité dans les régions antérieure et postérieure) dans la section suivante, en étudiant un groupe de sujets.

8.6.4 Résultats de groupe

Nous avons traité les données provenant de deux groupes de 11 enfants, d'âge moyen six et neuf ans respectivement. Les résultats d'estimation de l'hémodynamique dans les quatre régions d'intérêt définies le long du STS sont présentés en Fig. 8.11 : à droite se trouvent les HRFs moyennées à travers les sujets pour le groupe d'enfants de six ans et à gauche les résultats concernant le groupe d'enfants de neuf ans. Il faut noter que pour chacune des quatre régions, nous avons sélectionné pour chaque sujet la parcelle présentant le plus grand nombre de voxels activés (avec des BRLs élevés), et nous avons ensuite récupéré pour chaque sujet la HRF correspondant à cette parcelle, avant d'effectuer un moyennage. La procédure est similaire à celle que nous avons utilisée dans le cadre de la validation du modèle JDE et sur un groupe de sujets adultes sains (cf. chapitre 6). Nous comparons les résultats obtenus avec les travaux de l'équipe de Ghislaine

Dehaene-Lambertz [Dehaene-Lambertz 2013b].

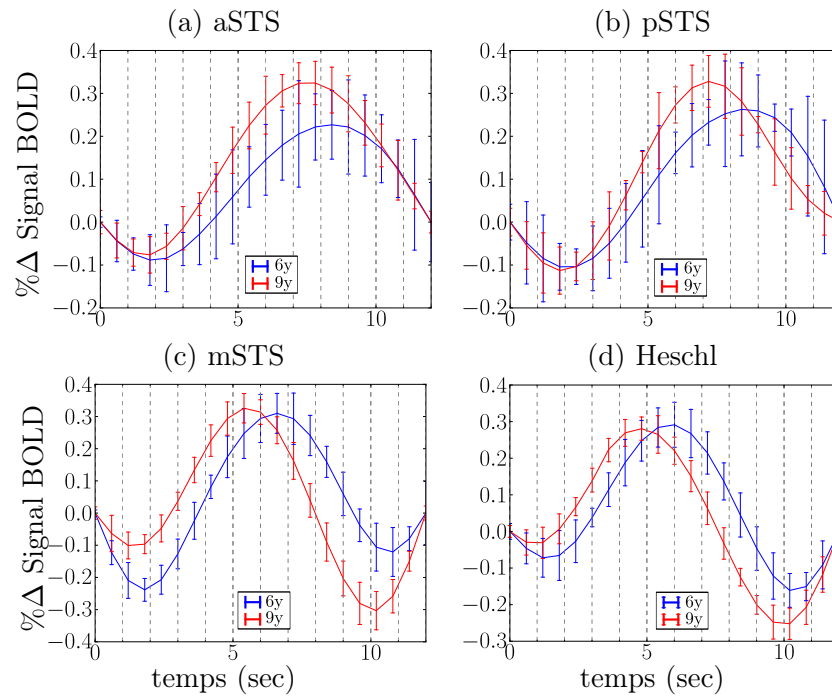


FIGURE 8.10 – Moyenne à travers les sujets des profils hémodynamiques estimés par l’extension multi-sessions du modèle JDE pour chaque groupe d’enfants (6 ans et 9 ans), avec les barres d’erreur superposées, pour les quatre régions situées le long du STS : régions antérieure (a), postérieure (b), du gyrus de Heschl (c) et région médiane (d).

Les résultats obtenus avec le modèle de phases

En utilisant le modèle de phases présenté en Section 8.1 ci-dessus, l’équipe du Dr Dehaene-Lambertz a mis en évidence l’existence d’un gradient de réponse le long du STS, ainsi qu’une plus grande rapidité de la réponse chez les enfants les plus âgés. Les résultats correspondants sont présentés en Fig. 8.12 : les estimées de la phase associée à la condition expérimentale « première présentation d’une phrase en français » sont projetées sur le cortex cérébral. Les régions autour du gyrus de Heschl (cercle **bleu** sur la figure) et du milieu du STS apparaissent comme les plus rapides, avec une phase inférieure à de 5 sec (resp. 6 sec) chez les enfants de 9 ans (resp. 6 ans). Dans la partie antérieure du STS (« aSTS », cercle **rouge** sur la figure), la réponse semble plus lente, avec une phase de l’ordre de 6 sec (resp. 7 sec) chez les enfants de 9 ans (resp. 6 ans). Comme nous l’avons signalé au paragraphe 8.1, cette valeur de phase reflète à la fois la rapidité de la réponse (TTP) et sa durée (FWHM), sans possibilité de désambiguer les deux. Dans le cadre du modèle multi-sessions, nous pouvons étudier indépendamment le TTP et la FWHM via l’analyse des formes de HRFs estimées à travers les sujets. Nous présentons dans le paragraphe suivant les résultats obtenus avec l’extension multi-sessions du JDE.

Les résultats obtenus avec le modèle MR-JDE

Les Figs. 8.10-8.11 regroupent les résultats que nous avons obtenus avec le modèle MR-JDE.

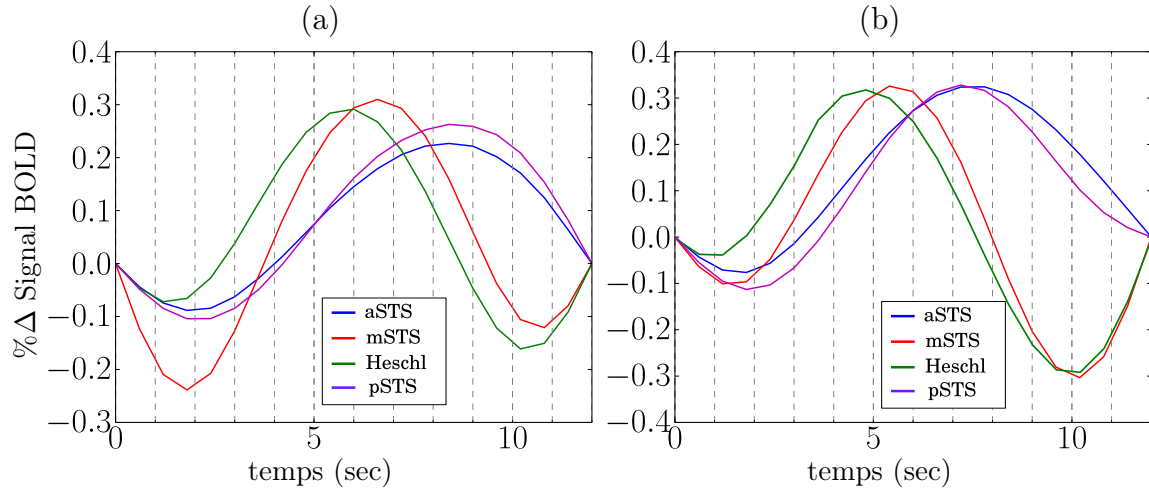


FIGURE 8.11 – HRFs moyenne pour les deux groupes de 11 enfants, de 6 et 9 ans respectivement, dans les 4 régions étudiées le long du STS. (a) : HRF moyenne pour le groupe de 11 enfants de 6 ans. (b) : HRF moyenne pour le groupe de 11 enfants de 9 ans.

Premièrement, au sein de chaque groupe d'enfants, les régions situées autour du gyrus de Heschl sont les plus rapides, avec un ralentissement lorsque l'on se dirige vers la partie ventrale ou vers la partie rostrale le long du STS. Ainsi, pour le groupe d'enfants de 9 ans (resp. 6 ans), dans la région située au milieu du STS, le temps d'arrivée au pic est de 5,8 sec (resp. 6 sec), tandis qu'il est de 7,8 sec dans la région antérieure du STS (resp. 8 sec) et de 7,5 sec dans la région postérieure (resp. 8 sec). Et deuxièmement, quelle que soit la région considérée, nous constatons que le groupe d'enfants de six ans répond moins vite que le groupe d'enfants de neuf ans. Pour la région située au niveau du gyrus de Heschl par exemple, le TTP est de 7.5 sec pour les enfants de 6 ans, alors qu'il est seulement de 6 sec pour les enfants de 9 ans. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'équipe de Ghislaine Dehaene-Lambertz, même si les valeurs de phase obtenues avec le modèle de phases ne peuvent pas être directement associées à nos estimées du TTP.

Enfin, comme on le voit en Fig. 8.10, la variabilité de la réponse à travers les sujets est beaucoup plus faible dans les régions de Heschl et du milieu du STS (barres d'erreur de petite taille), par rapport aux régions antérieures et postérieures, ce qui est également en accord avec les résultats du Dr Dehaene-Lambertz [Monzalvo 2012, Dehaene-Lambertz 2013a].

Ainsi, ces résultats sont prometteurs pour une étude plus fine du réseau du langage parlé, notamment en essayant d'identifier plus précisément les régions le long du STS en fonction de la rapidité de leur réponse par exemple.

8.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une extension multi-sessions du modèle JDE standard, mis en place pour analyser des données mono-session. Les résultats obtenus sur simulations ont permis de vérifier la cohérence de la procédure, qui a ensuite été utilisée dans la cadre d'une étude à caractère neuro-scientifique. Nous avons notamment pu observer l'effet de l'âge et de la capacité de lecture sur le réseau du langage parlé, en étudiant deux groupes d'enfants dont les données ont été acquises sur plusieurs sessions. En accord avec les travaux de Ghislaine Dehaene-

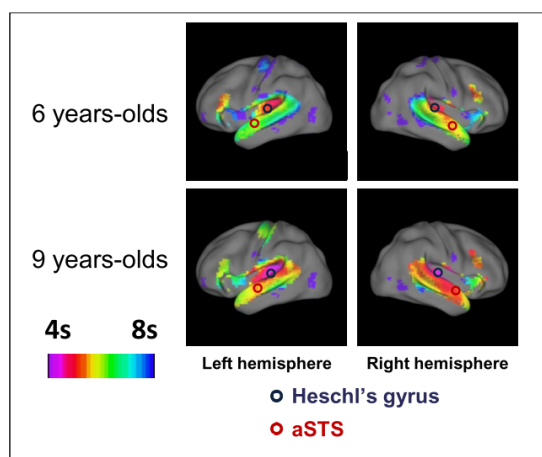


FIGURE 8.12 – **Résultats obtenus avec le modèle de phases.** Cette Figure est tirée de l'article de Ghislaine Dehaene-Lambertz, à paraître prochainement dans la revue *NeuroImage* [Dehaene-Lambertz 2013a]. La phase correspondant à la réponse hémodynamique pour la présentation de la première phrase en français est projetée sur le cortex cérébral.

Lambertz et son équipe [Dehaene-Lambertz 2013b], nous observons que les enfants les plus âgés et qui ont appris à lire présentent des réponses plus rapides, quelle que soit la région du sillon temporal supérieur étudiée. Par ailleurs, pour chaque groupe d'enfants, un gradient de la rapidité de la réponse le long du STS est observé, les régions les plus rapides et les plus stables étant situées au milieu du STS et dans l'aire de Heschl.

L'étude de la variabilité hémodynamique au niveau du groupe a été menée ici en moyennant les formes de HRFs estimées pour chaque sujet lors de l'analyse intra-sujet réalisée avec le modèle MR-JDE. Cette façon de procéder présente cependant l'inconvénient de ne pas être robuste à la présence de sujets *outliers*, pour lesquels la forme de la réponse obtenue est aberrante. Pour minimiser ce problème potentiel, nous nous sommes focalisés ici sur les HRFs correspondant aux parcelles présentant le maximum d'activation, pour lesquelles l'estimation de l'hémodynamique a donc le plus de chances d'être précise. Néanmoins, même si l'estimation a été correctement réalisée, les HRFs obtenues pour certains sujets peuvent nettement différer des autres HRFs pour des raisons intrinsèques aux données (ce peut être le cas chez un sujet moins attentif que les autres aux stimuli présentés). Ainsi, pour investiguer de manière plus robuste la dynamique temporelle de la réponse le long du STS, il serait intéressant de mettre en place un modèle prenant en compte la variabilité inter-sujets de la HRF. Dans le chapitre suivant, nous proposons une extension de l'approche JDE permettant d'estimer conjointement la forme de la HRF de groupe et la forme spécifique à chaque sujet, en incorporant toutes les données d'IRMf sur l'ensemble du groupe.

Perspectives

Dans le cadre du protocole du langage utilisé ici, il serait également été intéressant d'étudier l'effet de la répétition des phrases sur la réponse hémodynamique, pour la langue maternelle et pour la langue étrangère. Le modèle JDE tel qu'utilisé ici pour analyser les données réalise l'estimation de la HRF sur l'ensemble des conditions expérimentales et ne permet donc pas

d'étudier ce type d'effet. Néanmoins, nous pourrions envisager d'utiliser seulement une partie des données pour estimer la réponse associée à un type de conditions (données enregistrées lors de la présentation de phrases en français présentées la première fois ou répétées, données enregistrées lors de la présentation de phrases en japonais présentées la première fois ou répétées). Nous pourrions alors comparer les différents types de réponse hémodynamique. Néanmoins, pour que l'estimation se fasse correctement, le nombre de conditions présenté doit être suffisamment grand : ici, si nous séparons ainsi en quatre lots les données, seules 4 conditions (4 phrases) sont utilisées pour l'estimation dans chaque cas : nous observons en pratique des formes de HRFs bruitées et peu vraisemblables, ce qui n'a pas permis de mener ce type d'études.

Il pourrait cependant être intéressant de tenter deux estimations sur deux lots des données (correspondant aux phrases en français d'une part, en japonais d'autre part), pour étudier les différences associées à la langue maternelle vs la langue étrangère.

Par ailleurs, pour pouvoir interpréter les différences de temps d'arrivée au pic, il paraît important de corréliser les résultats hémodynamiques aux données comportementales également acquises lors du protocole. Cette étude n'a pas encore été réalisée mais permettrait de relier plus précisément les différences observées à des différences cognitives ou bien par exemple à une évolution vasculaire différente chez les enfants de 9 ans par rapport aux enfants de 6 ans.

Le modèle hémodynamique de groupe

Les contributions présentées dans les chapitres précédents possèdent un point commun global : leur objectif est d'améliorer l'estimation de la forme de réponse hémodynamique et d'investiguer la variabilité au niveau intra-sujets et inter-sujets, dans le cadre du formalisme JDE. Dans le chapitre 6, l'évaluation de la variabilité au niveau du groupe de sujets adultes a été réalisée en étudiant la forme moyennée sur l'ensemble des individus de la HRF dans les différentes régions d'intérêt. Il en a été de même pour l'étude menée chez les groupes d'enfants de 6 et 9 ans (cf. chapitre 8). Cependant, cette façon de procéder présente l'inconvénient d'une estimation parfois trop dépendante des sujets atypiques, c'est-à-dire ceux pour lesquelles la forme est aberrante (sujets *outliers*) par rapport aux autres formes de HRFs. Ce problème est lié aux caractéristiques intrinsèques de la moyenne, qui, comme nous l'avons déjà évoqué au chapitre 8, est sensible aux données aberrantes.

Ainsi, dans ce chapitre, une deuxième extension du modèle JDE est proposée afin d'estimer la forme de la réponse hémodynamique au niveau intra-sujet tout en assurant l'obtention d'une forme de HRF de groupe robuste : l'idée est de pondérer les contributions des HRFs intra-sujet, de façon à ce que la forme des «HRFs *outliers*» ait moins d'impact sur la HRF de groupe que lors d'un simple moyennage. Il faut noter que pour pallier au problème du caractère non robuste de la moyenne, on pourrait également envisager d'utiliser à la place un estimateur plus robuste, comme la médiane par exemple, ou encore un M-estimateur¹. Par rapport à ce type d'estimateurs, le modèle multi-sujets proposé dans ce chapitre offre l'avantage supplémentaire de modéliser les données de tout un groupe de sujets en même temps : le modèle génératif est en effet commun à tous les sujets.

Nous présentons tout d'abord les approches habituellement utilisées pour investiguer la variabilité hémodynamique au niveau d'un groupe de sujets, ainsi qu'une approche récemment publiée, permettant d'estimer de façon semi-paramétrique, au niveau d'un groupe de sujets, les fluctuations des HRFs intra-sujet autour d'une HRF de groupe. Ensuite, l'extension multi-sujets non paramétrique développée dans le cadre de l'approche JDE est présentée, avant d'être validée sur simulations. Enfin, plusieurs perspectives de l'approche sont évoquées.

1. De manière générale, un M-estimateur s'obtient par la minimisation d'une fonction dépendant des données et des paramètres du modèle ; selon la fonction choisie, ils permettent d'obtenir des estimateurs plus robustes que les méthodes classiques comme la méthode des moindres carrés.

9.1 Estimation de l'hémodynamique au niveau du groupe : état de l'art

9.1.1 L'approche standard

À l'heure actuelle, l'évaluation de la variabilité au niveau d'un groupe est principalement effectuée via deux étapes :

1. Mise en place d'une analyse intra-sujet pour chacun des sujets du groupe, avec estimation du décours temporel de la HRF pour chaque sujet. Différentes méthodes existent pour réaliser cette estimation, comme nous l'avons vu en section 4.3 du chapitre 4 : les méthodes paramétriques, semi-paramétriques, non-paramétriques. Dans le cas le plus standard, une forme de HRF constante (HRF canonique) est supposée correspondre à tous les sujets du groupe, mais avec une estimation intra-sujet de l'amplitude et du délai d'activation [Friston 1998b, Liao 2002, Henson 2002].
2. Moyennage sur l'ensemble des sujets des différents profils intra-sujet estimés.

Dans la plupart des études sur la variabilité hémodynamique inter-individuelle, des premières études [Aguirre 1998, Miezin 2000] aux plus récentes [Steffener 2010], la HRF de groupe est ainsi calculée comme une simple moyenne des HRFs intra-sujet.

Une façon d'améliorer l'évaluation de la HRF de groupe serait de prendre en compte les données de l'ensemble du groupe de sujet (lors de l'estimation de la forme de la réponse. Les méthodes à effets aléatoires et à effets mixtes [Friston 1999, Mumford 2006] (cf. chapitre 4) ont été développées dans une optique similaire de prise en compte des variations inter-individuelles, mais avec pour objectif la détection d'activation au niveau du groupe de sujets, et non l'estimation de la forme de la HRF, qui, dans ce genre d'approche, est en général considérée constante à travers les sujets. Comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant, une approche originale d'estimation de la HRF de groupe a été récemment développée dans cette perspective de modélisation simultanée des caractéristiques temporelles de la réponse communes à l'ensemble des sujets et des caractéristiques propres à chaque individu.

9.1.2 Une approche récente d'estimation de la HRF de groupe basée sur l'ensemble des données intra-sujet

À notre connaissance, l'approche proposée par Zhang et al. dans [Zhang 2013] est l'une des seules méthodes proposant l'estimation d'une forme de HRF de groupe inconnue, au niveau d'un ensemble de sujets, dans le cadre d'analyses acquises durant un protocole d'activation fonctionnelle.

Dans [Zhang 2013], le modèle d'estimation multi-sujets mis en place est semi-paramétrique : les HRFs intra-sujet sont modélisées comme variant autour d'une forme de HRF de groupe, les paramètres intra-sujet estimés étant l'amplitude, le TTP et la FWHM. Ainsi, la HRF correspondant à un sujet s , au voxel j et pour le stimulus k s'écrit :

$$h_{j,m}^s(t) = A_{j,m}^s \cdot h_{j,m}^G \left(\frac{t + D_{j,m}^s}{W_{j,m}^s} \right), \forall t \in [t_1, t_2, \dots, t_N] \quad (9.1)$$

t correspond à l'un des N instants d'acquisition du signal BOLD, $A_{j,m}^s$, $D_{j,m}^s$ et $W_{j,m}^s$ correspondent respectivement à l'amplitude, le délai (TTP) et la durée (FWHM) de la réponse du sujet s , au voxel j et pour la condition m . La fonction $h_{j,m}^G$ correspond à la forme de la HRF au niveau du groupe de sujets, pour le voxel j et la condition m . Contrairement aux modèles précédemment utilisés dans la littérature [Friston 1999], la HRF de groupe $h_{j,m}^G$ est quant à elle supposée inconnue, et son estimation repose sur une méthode non paramétrique utilisant des fonctions «spline» [Eubank 1988, Wahba 1990]. L'estimation des paramètres intra-sujet est régularisée de façon à favoriser l'obtention de formes de HRFs «lisses», sans fluctuations trop brusques, comme c'est le cas avec le modèle FIR régularisé (cf. section 4.3.3, chapitre 4).

9.2 Le modèle JDE multi-sujets : MS-JDE

9.2.1 Modélisation du signal BOLD

Le modèle standard de Détection Estimation Conjointe, conçu pour estimer dans chaque parcelle du cerveau la réponse hémodynamique d'un sujet, a été étendu de façon à prendre en compte l'ensemble des données provenant d'un groupe de sujets pour estimer la réponse hémodynamique du groupe. En parallèle, l'estimation de chaque HRF intra-sujet est toujours réalisée.

9.2.1.1 La parcellisation initiale des données

En tout premier lieu, il faut souligner l'apparition d'un problème inhérent à la modélisation multi-sujets des données. Dans le cadre de l'approche JDE standard, les données de chaque sujet sont traitées indépendamment : pour chaque sujet, le modèle est défini de manière "parcellique" et s'appuie donc sur une parcellisation préalable des données (cf. chapitre 5). Pour traiter les données de tous les sujets en même temps dans un cadre similaire, une parcellisation des données de l'ensemble des sujets paraît donc indispensable, l'extension multi-sujets du JDE étant ensuite définie dans chacune des parcelles de cette parcellisation multi-sujets. Dans la littérature, les méthodes de parcellisation des données d'IRMf **à travers les sujets d'un groupe** sont peu nombreuses. Nous pouvons notamment citer les travaux de THIRION et al. [Thirion 2006] qui ont proposé la construction d'une parcellisation multi-sujets en identifiant les correspondances existant entre les parcellisations individuelles. Les méthodes développées sont basées sur les précédents travaux de Flandin et al [Flandin 2002]. Cette méthode de parcellisation est succinctement présentée ci-dessous.

Parcellisation multi-sujets

Dans [Thirion 2006], les principales étapes de la procédure hiérarchique de parcellisation multi-sujets sont les suivantes :

1. identification de parcelles prototypiques au niveau du groupe de sujets, basées sur une parcellisation des données fonctionnelles contrainte dans un atlas de Talairach ;
2. identification, au niveau de chaque sujet, d'instances de ces prototypes, de façon à ce que la déformation correspondante soit spatialement régulière ;
3. construction de chaque parcellisation intra-sujet en utilisant ces instances de prototypes.

Dans cette approche, on utilise pour la parcellisation les informations fonctionnelles associées à chaque sujet et chaque voxel correspondant aux paramètres estimés par le modèle GLM. Ainsi, la méthode s'appuie sur une modélisation préalable des données de chaque sujet via le GLM.

Dans la première étape, les informations anatomiques et fonctionnelles relatives aux voxels de tous les sujets sont rassemblées dans un ensemble noté \mathbb{V} . On considère un groupe de S sujets, les données fonctionnelles de chaque sujet étant acquises dans les J voxels d'un masque fonctionnel \mathcal{M} . L'ensemble des voxels est noté $\mathbb{V} = \{\mathbf{v}_j^s\}_{j=1:J, s=1:S}$, la notation j désignant un voxel et la notation s un sujet. \mathbf{v}_j^s correspond à une matrice composée de deux vecteurs colonnes :

- le vecteur \mathbf{l}_j^s correspondant aux coordonnées du voxel j associé au sujet s dans l'espace de Talairach : $\mathbf{l}_j^s = \begin{bmatrix} x_j^s & y_j^s & z_j^s \end{bmatrix}$;
- le vecteur \mathbf{f}_j^s rassemblant les informations fonctionnelles, c'est-à-dire les valeurs des paramètres β_j^s associés à chaque régresseur de la matrice de dessin construite dans le modèle GLM. Dans le cas où un régresseur est associé à chaque condition expérimentale m ($m \in \llbracket 1; M \rrbracket$), le vecteur \mathbf{f}_j^s s'écrit ainsi $\mathbf{f}_j^s = \beta_j^s = \begin{bmatrix} \beta_j^{m=1,s} & \beta_j^{m=2,s} & \dots & \beta_j^{m=M,s} \end{bmatrix}$.

Afin de regrouper les voxels de l'ensemble \mathbb{V} en clusters, Thirion et al. définissent les distances suivantes entre deux voxels i et j :

- une distance spatiale : $d_{spatiale}^s(i, j) = \sqrt{(x_i^s - x_j^s)^2 + (y_i^s - y_j^s)^2 + (z_i^s - z_j^s)^2}$;
- une distance fonctionnelle : $\delta_f(i, j)^s = \sqrt{\sum_{k=1}^M (\beta_i^{k,s} - \beta_j^{k,s})^2}$

L'algorithme de clustering utilisé est de type *C-means* contraint, basé à la fois sur la distance fonctionnelle entre les voxels et contraint spatialement. En effet, la distance entre un voxel assigné à une parcelle \mathcal{P}_τ et le centre de cette parcelle doit être inférieure à un seuil d_τ , alternativement fixé puis estimé à chaque itération de l'algorithme (cf. [Thirion 2006]). À la fin de la première étape, on obtient une parcellisation de l'ensemble des voxels \mathbb{V} en P parcelles, notées $\{\mathcal{P}_p\}_{p=1:P}$.

Dans la deuxième étape, une instance de chaque parcelle prototypique \mathcal{P}_p est identifiée pour chaque sujet, au moyen d'un algorithme itératif de type *image warping* (algorithme de déformation d'image) (cf. [Thirion 2006]). Plus précisément, pour chaque sujet s , un voxel j associé à l'une des parcelles prototypiques \mathcal{P}_p est identifié. Pour chaque parcelle prototypique \mathcal{P}_p et pour chaque sujet s , un seul voxel du sujet s est associé à \mathcal{P}_p . Au niveau d'un sujet, les prototypes identifiés à cette étape sont l'ensemble $\{\mathbf{v}_j^{s,p}\}_{j \in \mathcal{M}, s=1:S, p=1:P}$ des voxels associés à une parcelle \mathcal{P}_p , chaque voxel j étant contenu dans le masque \mathcal{M} des données fonctionnelles.

Enfin, dans la troisième étape, ces parcelles prototypiques intra-sujet sont utilisées comme points de dépôts (graines) dans le cadre d'un algorithme de clustering de type *k-means*, implémenté dans l'espace euclidien. Les clusters intra-sujet correspondant à la même parcelle prototypique \mathcal{P}_p sont ensuite associés, permettant d'identifier des parcelles au niveau du groupe de sujets.

9.2.1.2 Les nouvelles variables introduites

Outre l'ajout de la dimension « sujet » dans l'espace du modèle, la principale modification du modèle JDE standard présenté au chapitre 5 est l'introduction d'une nouvelle variable correspondant à la forme globale de la réponse hémodynamique de groupe, définie dans chaque parcelle \mathcal{P}_γ de la parcellisation multi-sujets. Cette HRF de groupe est dénotée \mathbf{h}_γ^G . Il faut également noter

que le modèle est toujours défini de façon "parcellique", mais chaque parcelle \mathcal{P}_γ appartient ici à la parcellisation de groupe effectuée préalablement à l'analyse (cf. section 9.2.1.1 ci-dessus). Les HRFs individuelles et de groupe sont estimées dans chaque parcelle de groupe.

Dans le cadre bayésien, un nouveau niveau hiérarchique est introduit dans le modèle *a priori*, permettant de modéliser le lien entre la HRF de groupe et les HRFs intra-sujet. Nous présentons l'*a priori* correspondant au paragraphe 9.2.2.2.

9.2.1.3 Modèle d'observation MS-JDE intra-parcelle

Le lien entre les données BOLD observées et les variables du modèle s'écrit de la manière suivante :

$$\forall j \in \mathcal{P}_\gamma, \forall s \in \llbracket 1; S \rrbracket, \quad \mathbf{y}_j^s = \sum_{m=1}^M \mathbf{a}_j^{m,s} \mathbf{X}^{m,s} \mathbf{h}_\gamma^s + \mathbf{P} \ell_j^s + \mathbf{b}_j^s \quad (9.2)$$

La matrice de dessin $\mathbf{X}^{m,s}$ regroupe, comme dans le modèle JDE, les instants de présentation des stimuli de la condition m , ici pour le sujet s . En pratique, il n'est pertinent d'estimer une réponse hémodynamique de groupe que dans le cas où tous les sujets ont été soumis au même paradigme expérimental. Ainsi, nous supposons par la suite que la matrice de dessin demeure inchangée entre les sujets ($\mathbf{X}^{m,s} = \mathbf{X}^m, \forall s$). Sans perte de généralité, le nombre de scans sera également considéré constant à travers les sujets ($N_s = N \forall s$). Les variables représentant les dérives basses fréquences sont quant à elle considérées comme variables à travers les sujets : les facteurs physiologiques induisant ces dérives (respiration, rythme cardiaque) sont en effet caractéristiques d'un sujet donné. Nous utiliserons la variable dénotée $\mathbf{L}^s = \{\ell_j^s, j \in \mathcal{P}\}$ pour désigner les coefficients de dérives associés à un sujet s donné. La même matrice de fonctions polynomiales, \mathbf{P} , servant pour la modélisation des dérives basses fréquences, est utilisée pour tous les sujets. Enfin, le bruit, noté \mathbf{b}_j^s au voxel j pour le sujet s , est modélisé de façon à prendre en compte des variations du SNR² d'un sujet à l'autre.

Nous présentons en Table 9.1 les notations utilisées pour cette extension multi-sujets. Nous désignerons l'approche JDE standard sous le terme d'approche JDE mono-sujet. L'indice ou l'exposant « s » indique le sujet s du groupe de sujets étudiés. L'extension multi-sujets de l'approche JDE est dénommée «Multi-Sujets JDE» (MS-JDE).

9.2.2 Inférence bayésienne pour le modèle MS-JDE

La présente section détaille les différentes étapes de l'inférence bayésienne menée dans le cadre de l'extension multi-sujets du modèle JDE.

9.2.2.1 Expression de la vraisemblance

Comme dans le cas du modèle JDE standard, on peut choisir pour chaque sujet s soit un modèle de bruit blanc : $\mathbf{b}_j^s \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_{j,s}^2 \mathbf{I}_{N_s})$ (avec une variance du bruit définie pour chaque sujet et notée $\sigma_{j,s}^2$), soit un modèle AR(1), de façon à prendre en compte l'autocorrélation temporelle du bruit : $\mathbf{b}_j^s \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{\Gamma}_{j,s})$ (avec $\mathbf{\Gamma}_{j,s} = \sigma_{j,s}^2 \mathbf{\Lambda}_{j,s}^{-1}$, $\mathbf{\Lambda}_{j,s}$ étant tridiagonale symétrique et dépendant

2. Rapport signal sur bruit, présenté au chapitre 3.

TABLE 9.1 – Variables et paramètres utilisés dans l’extension multi-sujets du JDE dans une parcelle donnée \mathcal{P}_γ comprenant J_γ voxels. Les changements de notation par rapport au JDE « classique » (cf table 5.1) sont indiqués en **jaune**.

	Notation	Definition
Variables	$\mathbf{b}_{j,s} \in \mathbb{R}^{N_s}$	Vecteur de bruit au voxel j , pour le sujet s
	$a_j^{m,s} \in \mathbb{R}$	BRL au voxel j pour la condition m et pour le sujet s
	$\mathbf{a}^{m,s} = \{a_j^{m,s}, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \mathbb{R}^{J_\gamma}$	Ensemble des BRLs pour la condition m et le sujet s
	$\mathbf{A}^s = \{a_j^{m,s}\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M, s=1:S}$	Ensemble des BRLs dans la parcelle, pour le sujet s
	$\mathbf{A} = \{\mathbf{A}^s, s = 1 : S\}$	Ensemble des BRLs par sujet dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$q_j^{m,s} \in \{0, 1\}$	Classe d’activation au voxel j , pour la condition m et le sujet s
	$\mathbf{q}^{m,s} = \{q_j^{m,s}, j \in \mathcal{P}_\gamma\} \in \{0, 1\}^{J_\gamma}$	Classes d’activation pour la condition m et le sujet s
	$\mathbf{h}_\gamma^s \in \mathbb{R}^{D+1}$	HRF échantillonnée dans la parcelle \mathcal{P}_γ avec un pas de temps Δ_t , pour le sujet s
	$\mathbf{H}_\gamma^s = \{\mathbf{h}_\gamma^s\}^{s=1:S}$	Ensemble des HRFs intra-sujet estimées dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\mathbf{h}_\gamma^G \in \mathbb{R}^{D+1}$	HRF de groupe, échantillonnée dans la parcelle \mathcal{P}_γ avec un pas de temps Δ_t
Paramètres inconnus	$\sigma_{j,s}^2 \in \mathbb{R}_+, \rho_j^s \in \mathbb{R}$	Paramètres <i>a priori</i> du bruit, pour le sujet s
	$\mathbf{\Gamma}_j^s \in \mathbb{R}^{N_s \times N_s}$	Matrice de covariance du bruit pour le voxel j et le sujet s
	$\boldsymbol{\theta}_0^s$	Hyper-paramètres liés au bruit, pour le sujet s
	$\boldsymbol{\theta}_0$	Ensemble des hyper-paramètres liés au bruit, pour tous les sujets
	$\mu_m = \{\mu_0^{m,s}, \mu_1^{m,s}\} \in \mathbb{R}^2$	Moyennes du modèle de mélange des BRLs pour la condition m et le sujet s
	$\mathbf{v}_m = \{v_0^{m,s}, v_1^{m,s}\} \in \mathbb{R}_+^2$	Moyennes du modèle de mélange des BRLs pour la condition m et le sujet s
	$\beta^{m,s} \in \mathbb{R}_+$	Paramètre de régularisation du champ de Potts pour la condition m et le sujet s
	$\boldsymbol{\theta}_m^s = \{v_0^{m,s}, \mu_1^{m,s}, v_1^{m,s}, \beta^{m,s}\}$	Hyper-paramètres liés BRLs, pour la condition m et le sujet s
	$\boldsymbol{\theta}_A = \{\boldsymbol{\theta}_m^s\}_{m=1:M}^{s=1:S}$	Hyper-paramètres liés aux BRLs de l’ensemble des sujets
	$v_{h_s} \in \mathbb{R}_+$	Variance <i>a priori</i> de la HRF du sujet s , dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\boldsymbol{\theta}_{h_\gamma^s}$	Hyper-paramètres liés à la HRF du sujet s , dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\boldsymbol{\Theta}_{h_\gamma^s}$	Hyper-paramètres liés aux HRFs de l’ensemble des sujets, dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$v_{h_G} \in \mathbb{R}_+$	Variance <i>a priori</i> de la HRF de groupe, dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\boldsymbol{\theta}_{h_\gamma^G}$	Hyper-paramètres liés à la HRF de groupe, dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\ell_{j,s} \in \mathbb{R}^O$	Dérives basses fréquences pour le voxel j et le sujet s
	$\mathbf{L}^s = \{\ell_j^s\}_{j=1:J_\gamma}$	Dérives basses fréquences pour le sujet s , dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\mathbb{L} = \{\mathbf{L}^s\}_{j=1:J_\gamma}^{s=1:S}$	Ensemble des dérives basses fréquences sur tous les sujets, dans la parcelle \mathcal{P}_γ
	$\boldsymbol{\theta}_L$	Hyper-paramètres liés aux dérives
	\mathcal{P}_γ	Parcelle au niveau du groupe de sujets
Grandes et paramètres fixés	$\mathbb{V}_\gamma = \{j\}_{j=1:J_\gamma}$	Ensemble des voxels de la parcelle
	$N_s \in \mathbb{R}_+$	Nombre de scans (échantillons temporels) pour le sujet s
	$\mathbf{Y}^s = \{\mathbf{y}_j^s, j \in \mathcal{P}\} \in \mathbb{R}^{N_s}$	Signal BOLD observé au voxel j , pour le sujet s
	$\mathbb{Y} = \{\mathbf{Y}_j^s, j \in \mathcal{P}, s = 1 : S\} \in \mathbb{R}^{N_s}$	Signaux BOLD observés sur l’ensemble des sujets, dans la parcelle \mathcal{P}
	$\mathbf{m} \in \llbracket 1; M \rrbracket$	Conditions expérimentales
	$s \in \llbracket 1; S \rrbracket$	Numéros des différents sujets
	$\mathbf{X}^{m,s} \in \{0, 1\}^{N_s \times D+1}$	Matrice binaire d’occurrences des stimuli du sujet s pour la condition m
	$\mathbf{P} \in \mathbb{R}^{N_s \times O}$	Base orthonormale de fonctions représentant les basses fréquences
	$\mathbf{D}_2 \in \mathbb{R}^{D-1 \times D-1}$	Matrice des différences finies à l’ordre 2

du paramètre AR $\rho_{j,s}$ (cf. chapitre 5)). Que le bruit soit blanc ou AR, on notera θ_0^s l'ensemble des hyper-paramètres associés au bruit pour le sujet s , et θ_0 l'ensemble des hyper-paramètres du bruit pour tous les sujets.

D'après l'Eq. (9.2), la vraisemblance se factorise à travers les sujets :

$$p(\mathbb{Y}|\mathbf{A}, \bar{\mathbf{A}}, \mathbf{H}_\gamma, \mathbb{L}, \theta_0) = \prod_{s=1}^S p(\mathbf{Y}^s | \mathbf{A}^s, \bar{\mathbf{A}}, \mathbf{H}_\gamma, \mathbf{L}^s, \theta_0^s).$$

La vraisemblance associée à un sujet s donnée s'écrit :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{Y}^s | \mathbf{A}^s, \bar{\mathbf{A}}, \mathbf{H}_\gamma, \mathbf{H}_\gamma^G, \mathbf{L}^s, \theta_0^s) &\propto \prod_{j=1}^{J_\gamma} |\mathbf{\Gamma}_{j,s}|^{-\frac{1}{2}} \exp \left(-\frac{(\bar{\mathbf{y}}_j^s)^T \mathbf{\Gamma}_{j,s}^{-1} \bar{\mathbf{y}}_j^s}{2\sigma_{j,s}^2} \right) \\ &\propto \prod_{j=1}^{J_\gamma} \frac{(1 - \rho_j^2)^{1/2}}{\sigma_{j,s}^N} \exp \left(-\frac{(\bar{\mathbf{y}}_j^s)^T \mathbf{\Lambda}_{j,s} \bar{\mathbf{y}}_j^s}{2\sigma_{j,s}^2} \right). \end{aligned} \quad (9.3)$$

avec $|\mathbf{\Gamma}_j^s| = \sigma_{j,s}^{2N} |\mathbf{\Lambda}_{j,s}|^{-1}$ et $|\mathbf{\Lambda}_{j,s}| = 1 - \rho_{j,s}^2$ et $\bar{\mathbf{y}}_j^s = \mathbf{y}_j^s - \mathbf{P}\ell_j^s - \sum_{m=1}^M a_j^{m,s} \mathbf{X}^m \mathbf{h}_\gamma^s$.

9.2.2.2 Les lois *a priori* choisies

Les lois *a priori* choisies pour les différentes variables et les hyper-paramètres sont les mêmes que dans le cas du modèle JDE standard, hormis pour les HRFs intra-sujet. Un nouvel *a priori* associé à la HRF de groupe est également introduit.

Fonction de réponse hémodynamique de groupe

L'*a priori* choisi pour la HRF de groupe est similaire à celui utilisé pour la HRF dans le cadre du modèle JDE standard :

$$\mathbf{H}_\gamma^G \sim \mathcal{N}(0, v_{\mathbf{h}_\gamma^G} \mathbf{\Sigma}_G). \quad (9.4)$$

avec la matrice de variance-covariance $\mathbf{\Sigma}_G = (\mathbf{D}_2^T \mathbf{D}_2)^{-1}$, dans le cas du modèle JDE standard. Un *a priori* de JEFFREYS est utilisé pour la variance $v_{\mathbf{h}_\gamma^G} : p(v_{\mathbf{h}_\gamma^G}) = v_{\mathbf{h}_\gamma^G}^{-1/2}$.

Fonction de réponse hémodynamique intra-sujet

Dans la version de l'extension multi-sujets présentée dans ce chapitre, nous considérons *a priori* que les HRFs estimées pour chaque sujet suivent une loi gaussienne multivariée centrée sur la HRF de groupe et dont la matrice de variance-covariance est construite de façon à garantir des variations temporelles douces :

$$\mathbf{H}_\gamma^s \sim \mathcal{N}(\mathbf{h}_\gamma^G, v_{\mathbf{h}_\gamma^s} \mathbf{R}). \quad (9.5)$$

On considère que les fluctuations de chaque HRF intra-sujet autour de la HRF de groupe dépendent du sujet considéré, d'où une variance $v_{\mathbf{h}_\gamma^s}$ spécifique à chaque sujet s . Comme dans le modèle JDE standard, on choisit $\mathbf{R} = (\mathbf{D}_2^T \mathbf{D}_2)^{-1}$ et les contraintes aux bords suivantes sont fixées : $h_0 = h_{D\Delta t} = 0$. On utilise également un *a priori* de JEFFREYS pour la variance $v_{\mathbf{h}_\gamma^s} : p(v_{\mathbf{h}_\gamma^s}) = v_{\mathbf{h}_\gamma^s}^{-1/2}$.

9.2.2.3 Loi jointe *a posteriori*

Pour exprimer la loi jointe *a posteriori* $p(\mathbf{H}_\gamma^s, \mathbf{h}_\gamma^G, \mathbf{A}, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta} | \mathbb{Y})$, on utilise la règle de Bayes, on peut écrire :

$$\begin{aligned}
p(\mathbf{H}_\gamma^s, \mathbf{A}, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta}_0 | \mathbb{Y}) &\propto p(\mathbb{Y} | \mathbf{H}_\gamma^s, \mathbf{A}, \mathbb{L}, \boldsymbol{\Theta}_0) p(\mathbf{A} | \boldsymbol{\Theta}_A) p(\mathbf{H}_\gamma^s | \mathbf{h}_\gamma^G; \boldsymbol{\Theta}_{\mathbf{h}_\gamma^s}) \\
&\quad \times p(\mathbf{h}_\gamma^G | v_{\mathbf{h}_\gamma^G}) p(\mathbb{L} | v_{\mathbb{L}}) p(\boldsymbol{\Theta}_0) p(\boldsymbol{\Theta}_A) p(v_{\mathbf{h}_G}) p(v_{\mathbb{L}}) \\
&\propto \left(\prod_{s=1}^S \prod_{j=1}^{J_\gamma} \frac{1}{\sigma_{j,s}^{N+1}} \right) \exp \left(-\frac{1}{2} \sum_s \sum_j \frac{\bar{\mathbf{y}}_j^{sT} \boldsymbol{\Lambda}_{j,s} \bar{\mathbf{y}}_j^s}{\sigma_{j,s}^2} \right) \\
&\quad \times \prod_s \prod_m \left(\sum_{\mathbf{q}^m} \left\{ \left[\prod_j p(a_j^{m,s} | q_j^{m,s}, \boldsymbol{\theta}_m^s) \right] p(\mathbf{q}^{m,s} | \boldsymbol{\theta}_m^s) \right\} \right) \prod_{s,m} (\boldsymbol{\theta}_m^s) \\
&\quad \times \prod_s (v_{\mathbf{h}_\gamma^s})^{-\frac{(D-1)}{2}} \exp \left(-\frac{(\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)^T \mathbf{R}^{-1} (\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)}{2\sigma_{\mathbf{h}_\gamma^s}^2} \right) \\
&\quad \times (v_{\mathbf{h}_\gamma^G})^{-\frac{(D-1)}{2}} \exp \left(-\frac{\mathbf{h}_\gamma^{GT} \boldsymbol{\Sigma}_G^{-1} \mathbf{h}_\gamma^G}{2\sigma_{\mathbf{h}_\gamma^G}^2} \right) \\
&\quad \times \prod_s \left[\frac{1}{(v_l^s)^{(J_\gamma 0 + 1)/2}} \prod_j \exp \left(-\frac{\|\ell_j^s\|^2}{2v_l^s} \right) \right]
\end{aligned}$$

Comme dans le cas du modèle JDE standard et de l'extension multi-sessions du JDE, cette densité est trop complexe pour être calculée analytiquement et nous avons choisi d'utiliser un schéma d'inférence stochastique des paramètres, suivant les méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov, présenté en Annexe B. Ici aussi, il serait également possible d'utiliser la formulation variationnelle de l'algorithme EM, de façon similaire à ce qui a été développé dans le cadre du modèle JDE standard [Chaari 2013]. Nous rappelons que les lois *a posteriori* conditionnelles sont échantillonnées tour à tour au moyen de l'échantillonneur hybride de GIBBS-MÉTROPOLIS. Après convergence de la chaîne de MARKOV, les quantités d'intérêt sont estimées de la même façon que dans le cas du modèle JDE standard et de l'extension multi-sessions : on utilise la moyenne *a posteriori* (MP) pour toutes les quantités $\mathbf{x} \in \{\mathbf{h}_\gamma, \mathbf{A}, \bar{\mathbf{A}}, \boldsymbol{\Theta}\}$: $\hat{\mathbf{x}}^{\text{MP}} = (T_c - T_0)^{-1} \sum_{t=T_0+1}^{T_c} \mathbf{x}^{(t)}$ (T_0 définit la période de chauffe et T_c le nombre d'itérations à convergence), et l'estimateur du Maximum *A Posteriori* marginal est utilisé pour estimer les labels d'activation : $(\hat{q}_j^m)^{\text{MMAP}} = \arg \max_i \left(\Pr(q_j^m = i | \mathbf{y}_j) \right)$.

Dans la suite, nous ne présentons que les nouvelles étapes d'échantillonnage des quantités introduites dans ce modèle multi-sujets, ainsi que les étapes modifiées par rapport au modèle JDE standard.

9.2.3 Loi conditionnelle *a posteriori* des HRFs par sujet

On cherche à exprimer $p(\mathbf{h}_\gamma^s | \mathbf{h}_{\gamma, s' \neq s}; \mathbf{A}; \mathbf{L}; \boldsymbol{\Theta}_0; \mathbf{h}_\gamma^G)$, qui peut être factorisée à travers les sujets.

On obtient ainsi :

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{h}_\gamma^s | \dots) &\propto \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\sum_{j=1}^{J_\gamma} \frac{(\tilde{\mathbf{y}}_j^s)^T \mathbf{\Lambda}_{j,s} \tilde{\mathbf{y}}_j^s}{\sigma_{j,s}^2} + \frac{(\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)^T \mathbf{R}^{-1} (\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} \right] \right\} \\
 &\propto \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\mathbf{h}_\gamma^{sT} \left(\frac{\mathbf{R}^{-1}}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} + \sum_{j=1}^{J_\gamma} \frac{\mathbf{S}_{j,s}^T \mathbf{\Lambda}_{j,s} \mathbf{S}_{j,s}}{\sigma_{j,s}^2} \right) \mathbf{h}_\gamma^s - 2 \mathbf{h}_\gamma^{sT} \left(\frac{\mathbf{R}^{-1} \mathbf{h}_\gamma^G}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} + \sum_{j=1}^{J_\gamma} \frac{\mathbf{S}_{j,s}^T \mathbf{\Lambda}_{j,s} \tilde{\mathbf{y}}_j^s}{\sigma_{j,s}^2} \right) \right] \right\},
 \end{aligned} \tag{9.6}$$

avec :

$$\mathbf{S}_{j,s} = \sum_m a_{j,s}^m \mathbf{X}^m \text{ et } \tilde{\mathbf{y}}_j^s = \mathbf{y}_j^s - P \ell_j^s$$

On identifie pour la loi *a posteriori* des HRFs par sujet une loi normale multivariée :

$$\mathbf{h}_\gamma^s \sim \mathcal{N}(\mu_{\mathbf{h}}^s, \Sigma_{\mathbf{h}_\gamma}^s),$$

avec :

$$\Sigma_{\mathbf{h}_\gamma}^{-1} = \frac{\mathbf{R}^{-1}}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} + \sum_{j=1}^{J_\gamma} \frac{\mathbf{S}_{j,s}^T \mathbf{\Lambda}_{j,s} \mathbf{S}_{j,s}}{\sigma_{j,s}^2} \tag{9.7}$$

$$\mu_{\mathbf{h}}^s = \Sigma_{\mathbf{h}} \left(\frac{\mathbf{R}^{-1} \mathbf{h}_\gamma^G}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} + \sum_{j=1}^{J_\gamma} \frac{\mathbf{S}_{j,s}^T \mathbf{\Lambda}_{j,s} \tilde{\mathbf{y}}_j^s}{\sigma_{j,s}^2} \right) \tag{9.8}$$

Il faut noter que, contrairement au modèle JDE standard (cf. loi *a posteriori* de la HRF en Eq. (5.18)), la moyenne *a priori* choisie ici pour la HRF intra-sujet n'est pas nulle et on voit apparaître le terme correspondant dans la moyenne *a posteriori* (terme $\frac{\mathbf{R}^{-1} \mathbf{h}_\gamma^G}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}}$ en Eq. (9.8)).

9.2.4 Loi conditionnelle *a posteriori* de la HRF de groupe

On cherche à exprimer $p(\mathbf{h}_\gamma^G | \mathbf{h}_\gamma^{s=1:S}, \mathbf{A}^s, \mathbf{L}^s, \Theta_{\mathbf{h}_\gamma^G})$:

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{h}_\gamma^G | \{\mathbf{h}_\gamma^s\}_{s=1:S}, \mathbf{A}^s, \mathbf{L}^s, \Theta_{\mathbf{h}_\gamma^G}) &\propto \prod_s (v_{\mathbf{h}_\gamma^s})^{-\frac{(D-1)}{2}} \exp \left(-\frac{(\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)^T \mathbf{R}^{-1} (\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)}{2v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} \right) \\
 &\times (v_{\mathbf{h}_\gamma^G})^{-\frac{(D-1)}{2}} \exp \left(-\frac{\mathbf{h}_\gamma^{GT} \Sigma_G^{-1} \mathbf{h}_\gamma^G}{2v_{\mathbf{h}_\gamma^G}} \right)
 \end{aligned}$$

En écartant les termes indépendants de \mathbf{h}_γ^G , on identifie la loi *a posteriori* de la HRF de groupe à une distribution normale multivariée :

$$\mathbf{h}_\gamma^G \sim \mathcal{N}(\mu_{\mathbf{h}_\gamma^G}, \Sigma_{\mathbf{h}_\gamma^G}^G),$$

avec les paramètres suivants :

$$\begin{aligned}
 (\Sigma_{\mathbf{h}_\gamma^G}^G)^{-1}_{\mathbf{h}_\gamma^G} &= \frac{\mathbf{R}_G^{-1}}{v_{\mathbf{h}_\gamma^G}} + \sum_{s=1}^S \frac{\mathbf{R}^{-1}}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} \\
 \mu_{\mathbf{h}_\gamma^G} &= \Sigma_{\mathbf{h}_\gamma^G}^G \left[\mathbf{R}^{-1} \sum_{s=1}^S \frac{\mathbf{h}_\gamma^s}{v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} \right]
 \end{aligned}$$

9.2.5 Loi conditionnelle *a posteriori* de la variance de la HRF par sujet

On cherche à exprimer $p(v_{\mathbf{h}_\gamma^s} | \mathbf{h}_\gamma^G, \mathbf{h}_\gamma^s, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\Theta}_0)$:

$$p(v_{\mathbf{h}_\gamma^s} | \mathbf{h}_\gamma^G, \mathbf{h}_\gamma^s, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\Theta}_0) \propto (v_{\mathbf{h}_\gamma^s})^{-\frac{(D-1)}{2}} \exp \left(-\frac{(\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)^T \mathbf{R}^{-1} (\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)}{2v_{\mathbf{h}_\gamma^s}} \right)$$

On identifie une loi Inverse Gamma (notation *IG*) :

$$v_{\mathbf{h}_\gamma^s} \sim IG \left(\frac{D-1}{2}, \frac{(\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)^T \mathbf{R}^{-1} (\mathbf{h}_\gamma^s - \mathbf{h}_\gamma^G)}{2} \right). \quad (9.9)$$

9.2.6 Loi conditionnelle *a posteriori* de la variance de la HRF de groupe

On cherche $p(v_{\mathbf{h}_\gamma^G} | \mathbf{h}_\gamma^G, \mathbf{h}_{\gamma,s}, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\Theta}_0)$:

$$p(v_{\mathbf{h}_\gamma^G} | \mathbf{h}_\gamma^G, \mathbf{h}_{\gamma,s}, \mathbf{A}, \mathbf{L}, \boldsymbol{\Theta}_0) \propto (v_{\mathbf{h}_\gamma^G})^{-\frac{(D-1)}{2}} \exp \left(-\frac{\mathbf{h}_\gamma^{GT} \boldsymbol{\Sigma}_G^{-1} \mathbf{h}_\gamma^G}{2v_{\mathbf{h}_\gamma^G}} \right)$$

Après simplification, on identifie une loi Inverse Gamma :

$$v_{\mathbf{h}_\gamma^G} \sim IG \left(\frac{D-1}{2}; \frac{\mathbf{h}_\gamma^{GT} \boldsymbol{\Sigma}_G^{-1} \mathbf{h}_\gamma^G}{2} \right). \quad (9.10)$$

Les liens entre les variables, les paramètres inconnus et les données sont synthétisés dans le graphe orienté acyclique de la Fig. 9.1.

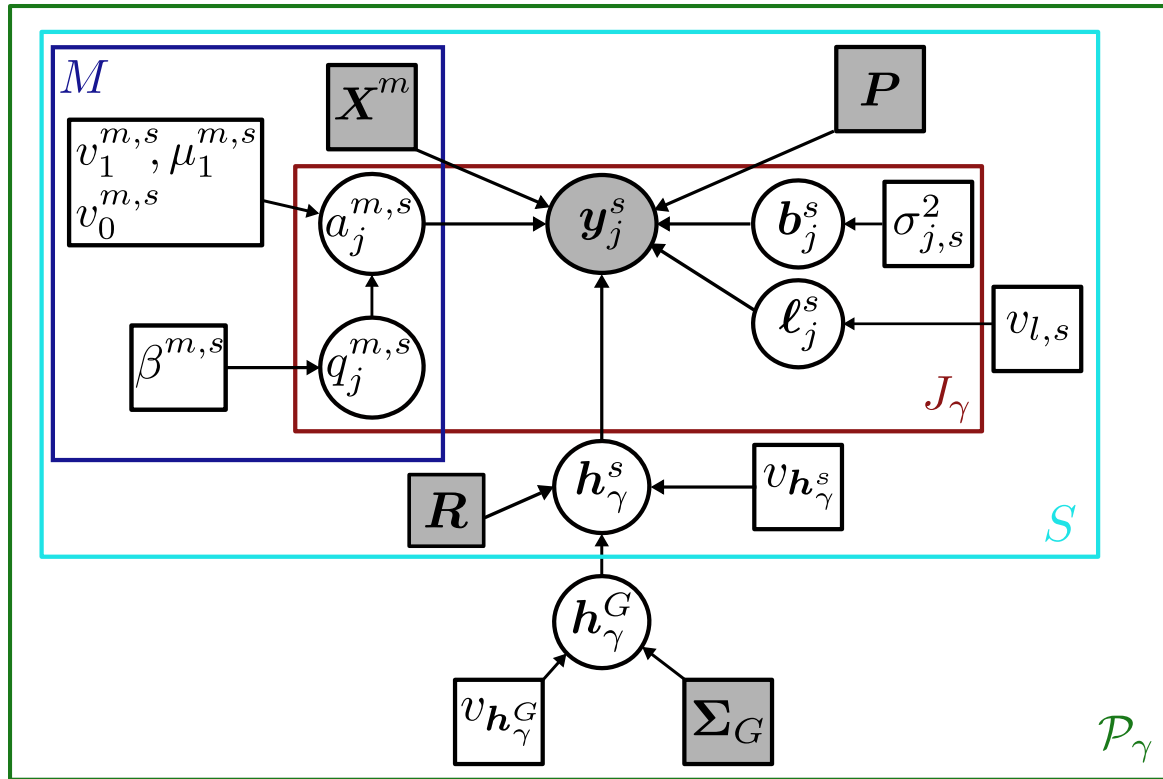


FIGURE 9.1 – Graphe orienté acyclique représentant les liens entre variables latentes et variables intervenant dans le cadre de l’extension multi-sujets du modèle JDE, pour une parcelle donnée \mathcal{P}_γ comprenant J_γ voxels, dans le cadre d’une étude portant sur un groupe de S sujets. Les cercles et rectangles correspondent respectivement aux variables et paramètres du modèle. Les variables observées apparaissent en gris. Les grands rectangles représentent des noeuds similaires multiples, leur nombre étant indiqué au bord, dans le coin inférieur droit du rectangle.

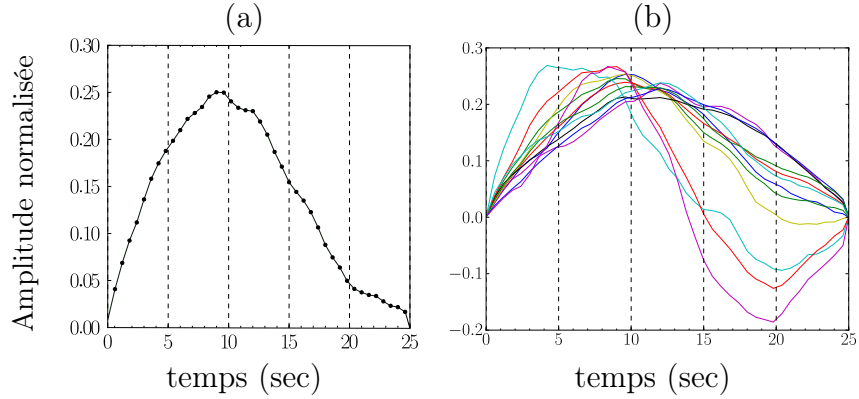


FIGURE 9.2 – Simulation de données au niveau d'un groupe de 15 sujets : présentation de la HRF de groupe simulée et des formes de réponse hémodynamique simulées pour chaque sujet. (a) : Présentation de la HRF globale simulée au niveau du groupe. (b) : Formes de réponse hémodynamique simulées pour chacun des 15 sujets.

9.3 Validation sur données simulées

Génération des données simulées

Nous avons tout d'abord validé notre procédure sur données simulées. Les données de 15 sujets ont été simulées suivant le modèle génératif en Eq. (9.2) et les *a priori* de l'extension MS-JDE, mais avec des niveaux de bruit différents à travers les sujets. Pour cela, nous avons dans un premier temps choisi une forme de la réponse globale sur l'ensemble des sujets (cf. Fig. 9.2(a)), avant de simuler la forme de la réponse hémodynamique de chaque sujet s , notée \mathbf{h}_γ^s : les HRFs intra-sujet ont été tirées dans une loi normale multivariée centrée autour de la HRF de groupe prédéfinie (cf. Fig. 9.2(b)), selon l'*a priori* présenté en Eq. 9.5. La variance des HRFs intra-sujet a été choisie constante pour tous les sujets ($v_{\mathbf{h}_\gamma^s} = 0.001$), sauf un, le sujet numéroté 5 par la suite, pour lequel la variance a été prise égale à 0.02 (forme de HRF *outlier* par rapport aux autres). Les signaux BOLD de chaque sujet, comprenant $N = 128$ points temporels, ont été simulés en utilisant un paradigme événementiel rapide identique, comprenant 2 conditions ($M = 2$, $ISI = 3,5s$). Les quatre premiers sujets présentent un niveau de bruit plus important avec $\sigma_{.,1}^2 = \sigma_{.,2}^2 = \sigma_{.,3}^2 = \sigma_{.,4}^2 = 1,5$ tandis que tous les autres sujets sont associés à une variance de bruit de 0,5. Le sujet n°5 a par ailleurs été simulé. Concernant les autres paramètres de la simulation, le même modèle de mélange des BRLs a été utilisé pour tous les sujets, avec $v_0 = .3$, $\mu_1 = 2$ et $v_1 = .3$, quelle que soit la condition, et également les mêmes cartes de labels d'activation pour une condition donnée.

Les résultats obtenus

Nous présentons dans ce paragraphe les résultats de comparaison de l'estimation hémodynamique entre les modèles JDE mono-sujet (résultats en Fig. 9.3) et l'extension multi-sujets (résultats en Fig. 9.4). En parallèle, nous avons vérifié que l'estimation des niveaux de réponse se déroulait correctement dans chaque modèle, c'est-à-dire que les amplitudes estimées étaient proches des valeurs simulées.

Pour les Figs. 9.3 et Figs. 9.4, la HRF de groupe est indiquée au centre de la figure, les huit graphes sur les côtés correspondant chacun à une HRF estimée au niveau d'un des sujets du

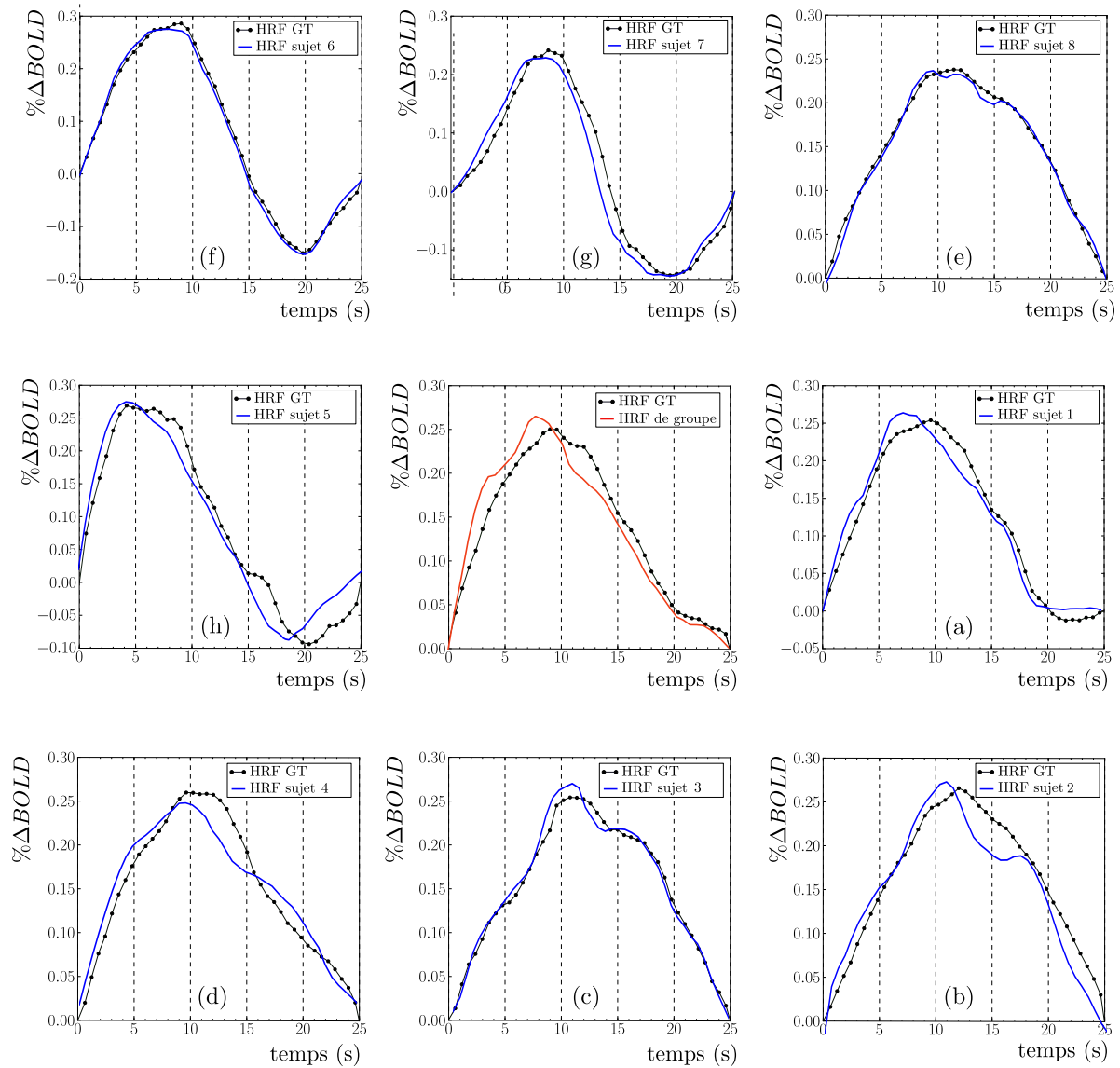


FIGURE 9.3 – Résultats d'estimation de l'hémodynamique avec le modèle JDE mono-sujet standard. Au centre : HRF moyenne calculée sur l'ensemble des sujets (en **ligne rouge**) et HRF de groupe utilisée pour la simulation des données (en **ligne noire**). Tout autour : HRFs estimées pour 8 sujets parmi les 15 de la simulation : dans chaque graphe est tracée la HRF estimée pour un des sujets (en **ligne bleue**), ainsi que la HRF simulée (en **ligne noire**), qui varie d'un individu à l'autre.

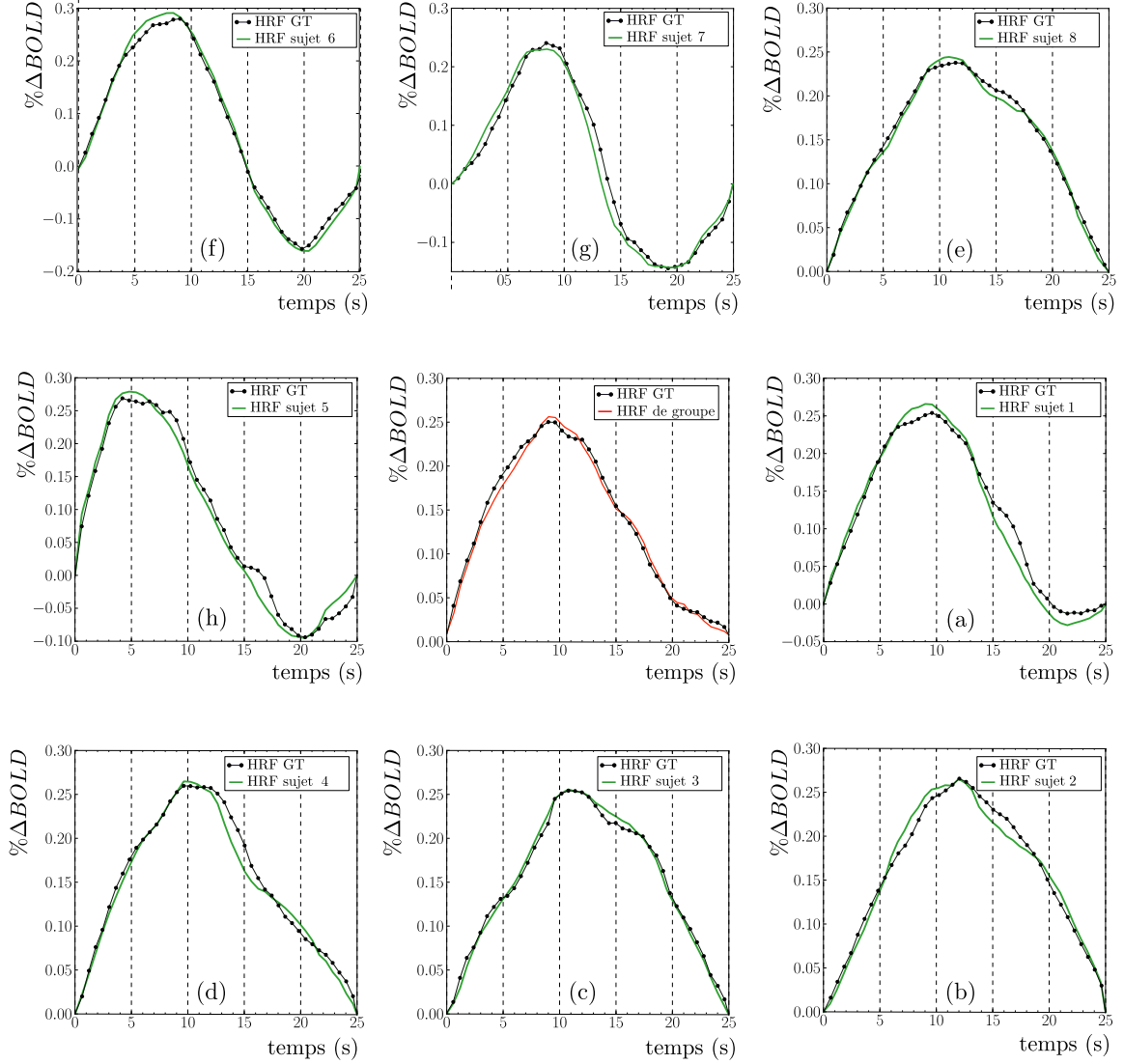


FIGURE 9.4 – Résultats d'estimation de l'hémodynamique avec l'extension multi-sujets du modèle JDE. Au centre : HRF de groupe estimée par le modèle sur l'ensemble des sujets (en **ligne rouge**) et HRF de groupe utilisée pour la simulation des données (en **ligne noire**). Tout autour : HRFs estimées pour 8 sujets parmi les 15 de la simulation : dans chaque graphe est tracée la HRF estimée pour l'un des sujets (en **ligne verte**), ainsi que la HRF simulée (en **ligne noire**).

groupe. Sur tous les graphes, la forme de HRF simulée est indiquée en **ligne noire** («HRF GT» sur la légende : *Ground Truth*). Comme nous l'observons en comparant le graphe central de ces deux figures, le calcul de la HRF au niveau du groupe par simple moyennage des HRFs estimées par JDE mono standard s'écarte sensiblement de la HRF de groupe simulée, avec notamment un décalage au niveau du pic : TTP estimé de 7,5 sec, pour un TTP simulé de 9,1 sec (cf. Fig. 9.3 au centre). Le modèle MS-JDE parvient quant à lui à estimer une HRF de groupe très proche de la vérité terrain (cf. Fig. 9.4 au centre). Au niveau intra-sujet, les estimées des HRFs pour les sujets 6 à 15 (cf. Figs. 9.3 et Figs. 9.4 (f), (g), (h) pour les sujets 6, 7, 8) sont relativement bien ajustées par rapport aux simulations, que ce soit pour le modèle JDE mono-sujet ou MS-JDE. En revanche, pour les sujets 1 à 5, les HRFs estimées par le modèle JDE mono-sujet s'éloignent de la vérité terrain, notamment au niveau du pic, qui apparaît plus précoce, d'où le décalage observé pour la HRF de groupe moyennée sur les sujets, dans le cas du modèle JDE standard. Les sujets 1 à 4 sont précisément ceux dont le niveau de bruit est supérieur aux autres lors de la génération des données. En ce qui concerne le sujet n°5, ses données ont été générées avec une variance de bruit similaire à celle des sujets 6 à 15 (variance de 0.5), mais il s'agit du sujet dont la HRF a été simulée avec une variance $v_{h_\gamma^s} = 0.02$. L'estimation dans le cas du modèle JDE standard est impactée par ce choix de variance plus élevée (cf. 9.3(h)), tandis qu'avec l'extension multi-sujets, la HRF estimée est plus proche de la vérité terrain (cf. 9.4(h)).

Ainsi, l'approche MS-JDE parvient à mieux régulariser l'estimation et obtenir des HRFs proches des simulations : les niveaux de bruits plus élevés pour certains sujets sont compensés en utilisant l'information des autres sujets à travers le conditionnement par le modèle génératif commun. La HRF de groupe estimée est ainsi bien plus proche de la vérité simulée qu'avec l'utilisation du modèle JDE standard.

9.4 Perspectives de l'approche MS-JDE

Choix de lois *a priori* différentes

Afin d'étendre l'approche et de poursuivre la validation, il pourrait être intéressant de tester d'autres choix de lois *a priori* potentiellement plus performantes pour la HRF intra-sujet. Il est en effet important de souligner les limites de modélisation inhérentes au choix actuel de la loi *a priori* de la HRF intra-sujet. Comme on le voit en Eq. 9.5, la HRF intra-sujet est *a priori* autorisée à varier de façon «douce» (en raison du choix de la matrice de covariance \mathbf{R}) autour de la HRF de groupe \mathbf{h}_γ^G . Cependant, les variations d'amplitude d'un coefficient temporel à l'autre sont limitées par l'écart-type $\sigma_{h_\gamma^s} = v_{h_\gamma^s}^{1/2}$. Comme l'illustre la Fig. 9.5(a), les valeurs d'amplitude autorisées pour une HRF intra-sujet sont en effet comprises dans un «tube» situé autour de la HRF de groupe (en rouge sur la Fig. 9.5(a)), d'épaisseur totale $2\sigma_{h_\gamma^s}$ (en bleu clair) : pour un coefficient donné, les variations possibles sont comprises entre $\mathbf{h}_\gamma^G + \sigma_{h_\gamma^s}$ et $\mathbf{h}_\gamma^G - \sigma_{h_\gamma^s}$.

Ainsi, l'écart autorisé à la HRF de groupe est le même pour tous les coefficients temporels. Afin d'autoriser *a priori* plus de variations, il serait possible de modéliser plusieurs variances associées à la HRF intra-sujet. Par exemple, pour prendre en compte le fait que les variations de la HRF intra-sujet peuvent être plus importantes après le retour à zéro (*undershoot*), on peut modéliser un premier écart-type $\sigma_{h_\gamma^1}$ concernant les coefficients temporels sur la première partie de la courbe, et un deuxième écart-type $\sigma_{h_\gamma^2}$ reflétant les fluctuations autorisées après l'*undershoot*. Cet exemple est illustré en Fig. 9.5(b). Les variations autorisées autour de la HRF

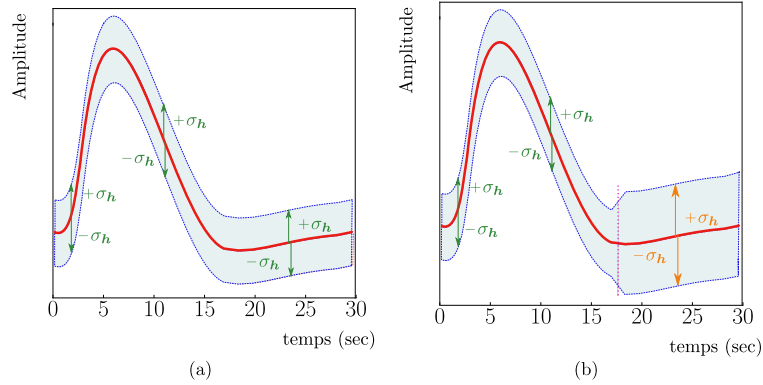


FIGURE 9.5 – Variations de la HRF intra-sujet autour de la HRF de groupe autorisées par le choix de l'*a priori*. La HRF de groupe est présentée en rouge. (a) : L'écart autorisé à la HRF de groupe est le même pour tous les coefficients temporels : les variations possibles sont comprises dans un «tube» situé autour de la HRF de groupe, d'épaisseur totale $2\sigma_{h_\gamma^s}$ (en bleu clair). (b) : L'écart autorisé à la HRF de groupe varie entre les coefficients temporels : dans le cas présenté, un premier écart-type $\sigma_{h_\gamma^1}$ reflète les variations autorisées autour de la HRF de groupe sur la première partie de la courbe («tube» en bleu clair) et un deuxième écart-type $\sigma_{h_\gamma^2}$ reflète les variations autorisées après l'*undershoot* («tube» en jaune clair). Une contrainte de douceur devrait être ajoutée pour assurer des fluctuations plus «douces» d'une partie à l'autre de la courbe (emplacement désigné par le trait rose).

se situent ainsi entre les deux parties de la courbe. Il faut noter que dans ce cas de figure, une contrainte supplémentaire doit être ajoutée pour relier les deux parties de la HRF en assurant des fluctuations «douces» : (emplacement désigné par le trait rose sur la Fig. 9.5(b)).

Par ailleurs, l'*a priori* tel que défini actuellement autorise des variations d'amplitude de chaque coefficient, ce qui peut permettre de capturer également des décalages temporels de la HRF intra-sujet autour de la HRF de groupe, comme un décalage du temps d'arrivée au pic. Néanmoins, on pourrait aussi envisager d'utiliser un *a priori* modélisant explicitement de tels décalages temporels. Inspiré par l'utilisation de la dérivée première de la HRF canonique dans le cadre du GLM, l'*a priori* concernant la HRF intra-sujet pourrait s'écrire ainsi :

$$\mathbf{H}_\gamma^s \sim \mathcal{N}(\mathbf{h}_\gamma^G + \alpha^s \mathbf{h}_\gamma'^G, v_{\mathbf{h}_\gamma^s}^s \mathbf{R}), \quad (9.11)$$

La HRF intra-sujet est ainsi supposée varier autour de $\mathbf{h}_\gamma^G + \alpha^s \mathbf{h}_\gamma'^G$, et non plus autour de \mathbf{h}_γ^G seule : le paramètre α^s permet ainsi de modéliser, pour chaque sujet, des décalages temporels à la HRF de groupe. La Fig. 9.6 illustre le type de variations autorisées par un tel choix de loi *a priori*.

Il faut noter que l'*a priori* utilisé à l'heure actuelle (cf. Eq. 9.5) est en fait un cas particulier de la loi définie en Eq. 9.11, correspondant au cas où $\alpha^s = 0, \forall s$.

Enfin, il serait envisageable d'utiliser, au lieu d'une distribution normale multivariée, d'autres types de distribution dites «à queue lourde», qui permettent de mieux pondérer les sujets *outliers*, de façon à ce qu'ils aient moins d'influence sur l'estimation de la HRF de groupe. On pourrait par exemple utiliser des distributions gaussiennes multivariées généralisées [Nadarajah 2007].

Contrainte de groupe plus parcimonieuse

Le modèle MS-JDE est une extension *naturelle* de l'approche JDE mono-sujet car il consiste

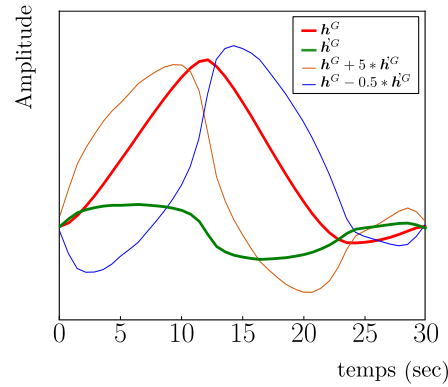


FIGURE 9.6 – Illustration de l'impact du choix d'une loi *a priori* modélisant explicitement des décalages temporels de la HRF intra-sujet par rapport à la HRF de groupe : $H_\gamma^s \sim \mathcal{N}(\mathbf{h}_\gamma^G + \alpha^s \mathbf{h}_\gamma^G, v_{\mathbf{h}_\gamma^s} \mathbf{R})$. Le paramètre α^s permet de capturer un décalage temporel important. Pour illustrer cet état de fait, nous avons modélisé ici une HRF de groupe (bleu) et représenté la forme $\mathbf{h}_\gamma^G + \alpha^s \mathbf{h}_\gamma^G$: ici, avec un paramètre $\alpha^s = 5$ (en bleu) ou $\alpha^s = -0.5$ (en marron), des décalages temporels importants sont autorisés autour de la HRF de groupe \mathbf{h}_γ^G .

« simplement » à rajouter un étage dans la hiérarchie bayésienne au dessus des modèles JDE mono-sujet. En outre, nous avons utilisé dans ce chapitre le même *a priori* pour la régularisation temporelle du décours de la HRF de groupe. Etant donné l'aspect coûteux en temps de calcul de la version JDE mono-sujet, cette approche multi-sujets prend $(S+1)$ fois le temps nécessaire à une analyse JDE mono-sujet. Afin de réduire ce temps de calcul, un modèle plus parcimonieux peut être envisagé en ne modélisant pas explicitement les HRFs sujet-spécifiques mais plutôt en recourant à une approche paramétrique, selon une idée similaire à celle de Zhang et al. [Zhang 2013], présentée au paragraphe 9.1.2. Il s'agirait par exemple d'utiliser à la fois la dérivée première et la dérivée seconde de la HRF de groupe pour modéliser une dispersion de la HRF intra-sujet autour de la HRF de groupe :

$$\mathbf{h}_s = \mathbf{h}_G + \alpha_1^s D_1 \mathbf{h}_G + \alpha_2^s D_2 \mathbf{h}_G, \quad (9.12)$$

où D_k est la matrice des différences finies d'ordre k . Ainsi, au lieu d'une densité multivariée par HRF sujet-spécifique, seuls deux paramètres scalaires indépendants seraient à estimer, allégeant considérablement le coût calculatoire de la méthode.

Applications sur données réelles

Quel que soit le modèle de HRF intra-sujet choisi, l'extension multi-sujets doit également être appliqué et validé sur données réelles. Nous prévoyons ainsi d'étudier la variabilité hémodynamique de groupe chez les sujets adultes et enfants déjà étudiés avec le modèle JDE standard 6 et l'extension multi-sessions 8, respectivement.

Un modèle multi-sujets au niveau de l'estimation et de la détection

Dans ce chapitre, nous avons présenté et éprouvé sur données simulées une extension du modèle JDE permettant d'estimer une forme de réponse hémodynamique au niveau d'un groupe de sujets, sans estimation de niveaux d'amplitude globaux sur l'ensemble des sujets. Il serait envisageable d'incorporer dans le modèle "parcellique" un niveau de réponse global, reflétant la taille de

l'effet sur l'ensemble du groupe, de la même façon que dans l'extension multi-sessions, un niveau d'activation global est estimé sur l'ensemble des sessions. En plus de la HRF de groupe, un deuxième niveau hiérarchique est ajouté, correspondant à l'introduction de la variable notée \bar{a}_j , reflétant le niveau d'activation global sur l'ensemble des sujets. L'état d'activation d'un voxel donné est dans ce cas défini au niveau du groupe de sujets : pour la condition m , un voxel j est soit activé, soit non activé au niveau du groupe, des variations étant ensuite autorisées entre les sujets, comme on le voit à travers les *a priori* choisis. De la même façon que pour les BRLs définis dans le cadre de l'approche JDE mono-sujet et mono-session standard, un modèle de mélange gaussien est en effet choisi comme *a priori* du niveau global d'activation, les variables d'allocations $\{q_j^m\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$ indiquant l'état d'activation. Les niveaux d'amplitude par sujet sont quant à eux *a priori* supposés suivre une loi gaussienne centrée sur le niveau d'activation global sur l'ensemble des sujets : $(\mathbf{A}^s | \bar{\mathbf{A}}) \sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{A}}, v_a^s \mathbf{I}_{M \times J_\gamma})$. Dans le cas du modèle multi-sessions présenté au chapitre 8, la variance des niveaux d'amplitude par sujet était supposée constante à travers les voxels et les conditions : la variabilité du niveau de réponse était ainsi modélisée au niveau du niveau d'amplitude global calculé sur l'ensemble des sessions. Ici, nous supposons toujours que la variance des BRLs par sujet est constante à travers les voxels et les conditions expérimentales. Ce choix de modélisation revient à considérer que les amplitudes de réponse par sujet varient de façon similaire d'une condition à l'autre et à travers l'espace. En revanche, cette même variance n'est pas supposée constante à travers les sujets, de façon à autoriser des fluctuations plus importantes du niveau d'activation d'un sujet à un autre : nous notons v_a^s la variance associée aux BRLs $(\{a_j^{m,s}\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M})$ du sujet s , pour tous les voxels et toutes les conditions expérimentales.

Le graphe orienté acyclique de la Fig. 9.7 correspond à un tel modèle.

Un modèle multi-sujets et multi-sessions

Une deuxième perspective consisterait à combiner le modèle multi-sujets à l'extension multi-sessions. Outre la forme globale de la HRF de groupe et le niveau d'amplitude global à travers les sujets, l'idée est d'estimer également un niveau d'amplitude global à travers les sessions pour chaque sujet, comme cela est fait dans le modèle multi-sessions. De la sorte, le modèle multi-sujets pourrait être utilisé dans le cadre des études menées sur les enfants, pour lesquelles les résultats obtenus proviennent pour l'instant de la modélisation multi-sessions (résultats de la section 8.6 du chapitre 8). Dans cette extension «MR-MS-JDE» (*Multi-Runs Multi-Subjects JDE*), trois types de niveaux d'amplitude seraient donc estimés, pour chaque voxel j et chaque condition m :

1. un niveau d'amplitude par session r et par sujet s : $a_j^{m,r,s}$, avec la notation $\mathbf{A}^{r,s} = \{a_j^{m,r,s}\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$ pour désigner l'ensemble des niveaux d'amplitude associés à une session r et un sujet s donnés ;
2. un niveau d'amplitude global à travers les sessions, pour chaque sujet : $\bar{a}_j^{m,s}$, avec la notation $\bar{\mathbf{A}}^s = \{\bar{a}_j^{m,s}\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$ pour désigner l'ensemble des niveaux d'amplitude globaux associés à un sujet s donné ;
3. un niveau d'amplitude global à travers les sessions et les sujets : $\bar{\bar{a}}_j^m$, avec la notation $\bar{\bar{\mathbf{A}}} = \{\bar{\bar{a}}_j^m\}_{j=1:J_\gamma}^{m=1:M}$ pour désigner l'ensemble des niveaux d'amplitude globaux à travers les sessions et les sujets.

L'*a priori* choisi pour le niveau d'amplitude par session et par sujet serait le même que dans le cadre de l'extension multi-sessions : $(\mathbf{A}^{r,s} | \bar{\mathbf{A}}^s) \sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{A}}^s, v_a^s \mathbf{I}_{M \times J_\gamma})$, la variance v_a^s étant constante

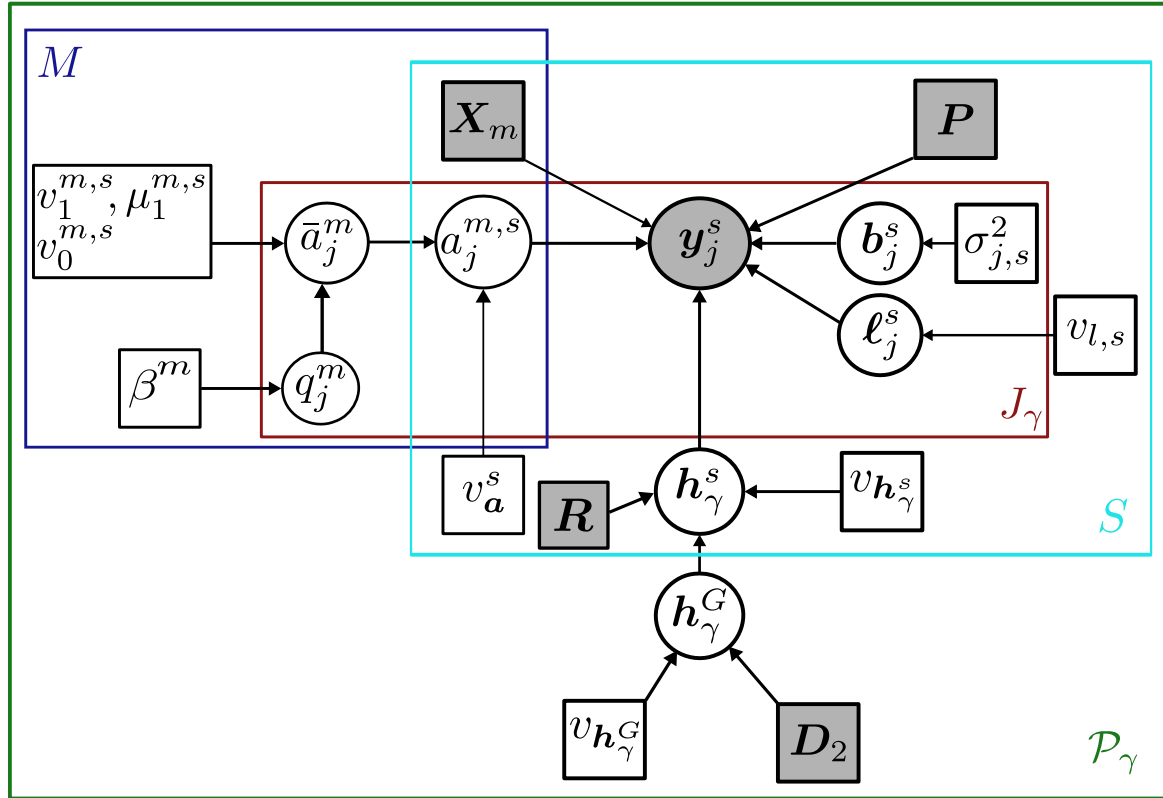


FIGURE 9.7 – Graphe orienté acyclique représentant les liens entre variables latentes et variables intervenant dans le cadre d’une extension du modèle JDE permettant d’estimer conjointement une HRF de groupe et un niveau d’activation global sur l’ensemble des sujets, pour une parcelle donnée \mathcal{P}_γ comprenant J_γ voxels, dans le cadre d’une étude portant sur un groupe de S sujets. Les cercles et rectangles correspondent respectivement aux variables et paramètres du modèle. Les variables observées apparaissent en gris. Les grands rectangles représentent des noeuds similaires multiples, leur nombre étant indiqué au bord, dans le coin inférieur droit du rectangle.

à travers les voxels et les conditions. De même que pour l’extension présentée au paragraphe précédent, on choisirait l’a priori suivant pour le niveau d’activation global à travers les sessions associées à un sujet s donné : $(\bar{\mathbf{A}}^s | \bar{\mathbf{A}}) \sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{A}}, v_a^s \mathbf{I}_{M \times J_\gamma})$. Enfin, pour un voxel j et une condition m , la variable latente q_j^m , codant l’état d’activation du voxel, porterait sur le niveau global à travers les sessions et les sujets \bar{a}_j^m .

Le graphe orienté acyclique de la Fig. 9.8 correspond à un tel modèle.

Ces deux extensions possibles du modèle multi-sujets ont pour l’instant été exprimées de façon théorique et reste à être implémentées, testées et appliquées sur données réelles.

9.5 Conclusions

Dans ce chapitre, au lieu de réaliser l’estimation de l’hémodynamique au niveau du groupe en deux étapes distinctes, une stratégie plus élégante et plus robuste a été mise en place. Elle

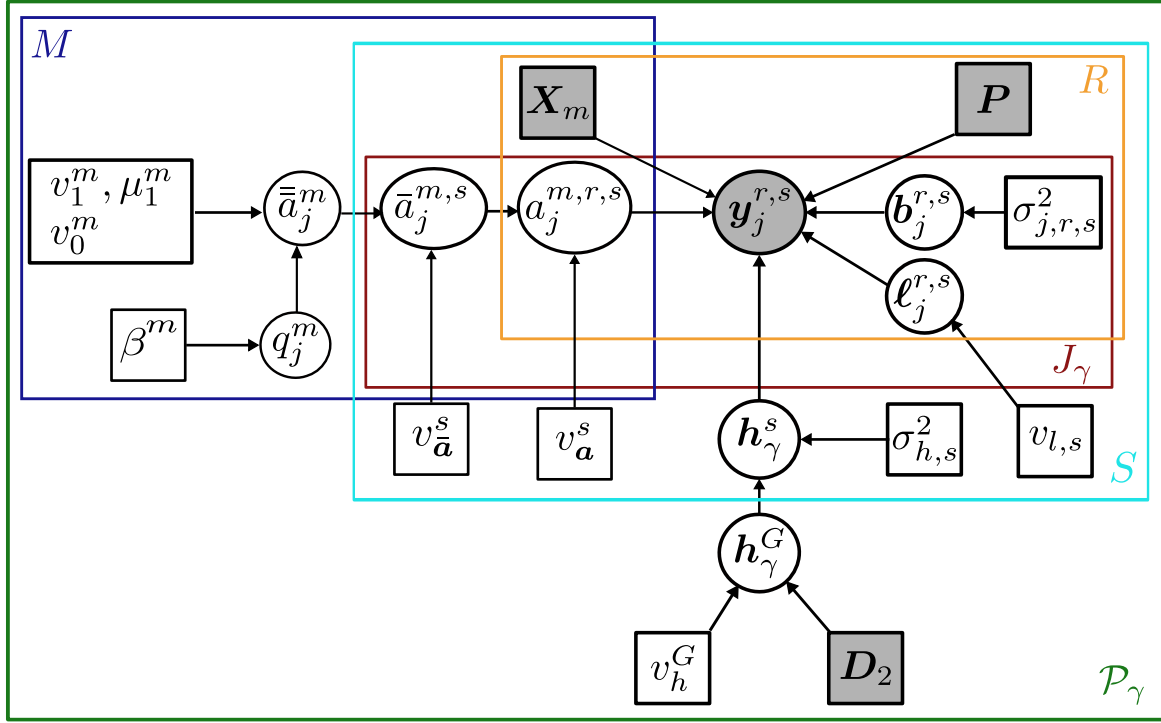


FIGURE 9.8 – Graphe orienté acyclique représentant les liens entre variables latentes et variables intervenant dans le cadre d’une combinaison des extensions multi-sessions et multi-sujets du JDE, permettant d’estimer conjointement une HRF de groupe, un niveau d’activation global sur l’ensemble des sessions et des sujets ainsi qu’un niveau global sur l’ensemble des sessions, pour chaque sujet. Le modèle est exprimé pour une parcelle donnée \mathcal{P}_γ comprenant J_γ voxels, dans le cadre d’un paradigme comprenant R sessions. Un groupe de S sujets est modélisé. Les cercles et rectangles correspondent respectivement aux variables et paramètres du modèle. Les variables observées apparaissent en gris. Les grands rectangles représentent des noeuds similaires multiples, leur nombre étant indiqué au bord, dans le coin inférieur droit du rectangle.

consiste à introduire une couche hiérarchique supplémentaire dans le modèle bayésien. D’un point de vue méthodologique, l’originalité principale de l’approche multi-sujets se situe au niveau du couplage entre HRF intra-sujet et HRF de groupe, les deux étant couplées au sein d’un modèle génératif modélisant l’ensemble des données sur le groupe de sujets. L’approche a fait l’objet d’une première validation sur données simulées : par rapport à l’approche JDE standard, on observe que le recouvrement des formes de HRFs intra-sujet est meilleur avec l’extension multi-sujets, en particulier lorsque le niveau de bruit augmente et/ou que la variance de la HRF augmente. Et surtout, la forme de la HRF de groupe est estimée de manière plus robuste avec l’extension multi-sujets, par rapport à l’estimation via une simple moyenne des HRFs intra-sujet estimées par le modèle JDE standard.

Avant application sur données réelles, l’approche devra être validée de manière plus étendue, par exemple en utilisant une version améliorée et/ou plus parcimonieuse de l’a priori de la HRF intra-sujet (cf. paragraphe 9.2.2.2).

Par ailleurs, plusieurs extensions possibles du modèle ont été évoquées, notamment en vue de l’appliquer dans le cadre des études portant sur les données d’enfants multi-sessions présentées

au chapitre [8](#).

Conclusion générale

CHAPITRE 10

Conclusion générale

Dans cette thèse, nous avons choisi d’adopter un double point de vue, en apportant des **contributions méthodologiques** concernant la modélisation des données acquises durant un protocole d’activation fonctionnelle, dans le but de les **appliquer dans le domaine des neurosciences cognitives**. Le fil conducteur de notre travail a en effet été la volonté d’améliorer et d’étendre les outils permettant d’investiguer la variabilité des caractéristiques temporelles de la réponse hémodynamique, tant au niveau d’un sujet particulier à travers différentes régions cérébrales qu’au sein d’un groupe de sujets. Nous résumons ci-dessous les principales contributions de cette thèse.

10.1 Résumé des contributions méthodologiques et des applications

Sur le plan méthodologique, nous avons repris et étendu dans plusieurs directions le modèle de détection estimation conjointe (cf. chapitre 5) mis au point sous l’égide de Philippe CIUCIU. Pour chaque contribution développée, nous résumons tout d’abord l’apport méthodologique apporté, puis nous expliquons en quoi cet apport a été intéressant d’un point de vue applicatif et détaillons les applications menées dans une optique neuroscientifique.

Validation de l’approche JDE et étude de la variabilité hémodynamique au niveau d’un groupe de sujets adultes.

Nous avons procédé à une validation étendue de l’approche JDE, à plusieurs niveaux. Une approche intermédiaire entre le modèle JDE et le GLM classique, baptisée SAGLM, qui permet uniquement de détecter des activations en IRMf a été développée dans cet objectif. Cette approche intermédiaire consiste à fixer la forme de la réponse hémodynamique et à estimer seulement les niveaux d’amplitude de la réponse, de la même façon que cela est réalisé dans le cadre du modèle JDE, c’est-à-dire en incorporant la corrélation spatiale au niveau du modèle, ce qui évite d’effectuer un lissage spatial préalable des données. Les approches GLM, SAGLM et JDE ont été comparées en terme de détection d’activation et d’estimation de la réponse hémodynamique, à la fois au niveau intra-sujet et au niveau d’un groupe de sujets. Nous avons observé sur données simulées et données réelles que la sensibilité de détection et l’écart de la HRF à la version canonique sont deux aspects intrinsèquement liés, ce qui avait déjà été notée dans la littérature. L’estimation de la HRF, réalisée de manière précise dans le cadre du modèle JDE, se fait en effet au détriment de la sensibilité de détection des activations, du fait de l’estimation d’un grand nombre de paramètres. Ainsi, dans les régions où la HRF est proche de la version canonique, l’approche JDE semble moins performante que les modèles estimant moins de paramètres et supposant une forme de réponse canonique. En revanche, la version standard du modèle JDE est bien adaptée à la détection d’activations dans les régions cérébrales où la forme de la HRF

s'écarte de la version canonique. Dans tous les cas, le modèle JDE estime de manière très précise la forme de la réponse hémodynamique, comme l'illustrent les résultats observés sur simulations.

En parallèle à cette validation de l'approche JDE, nous avons investigué la variabilité hémodynamique au niveau d'un groupe de jeunes sujets adultes sains, dont les données ont été acquises durant un protocole d'activation fonctionnelle permettant de localiser rapidement les aires cérébrales auditives et visuelles, le cortex moteur ainsi que les régions impliquées dans la compréhension du langage écrit et oral et celles impliquées dans les processus de calcul mental (protocole «localizer» [Pinel 2007]). Nous avons observé des formes de réponse proches de la version canonique dans les aires occipitales et temporales, mais plus éloignées et plus variables dans le cortex moteur, et surtout dans le cortex pariétal. Ce résultat est intéressant d'un point de vue neuroscientifique puisque la complexité et la variabilité de la HRF peut être corrélée aux tâches effectuées par le sujet. Ainsi, le paradigme employé induit dans les aires occipitales et temporales des réponses liées seulement à des stimulations visuelles et auditives, tandis que dans le cortex moteur, la réponse fait suite à un mouvement du pouce du sujet. Pour la région pariétale, la tâche est beaucoup plus complexe puisqu'il s'agit d'effectuer mentalement une soustraction.

Par la suite, trois extensions du modèle JDE ont été développées, en vue de faciliter l'étude de la variabilité hémodynamique, notamment dans le cadre de la collaboration avec le Dr Dehaene-Lambertz. En effet, ces extensions ont en particulier été utilisées pour analyser des données d'enfants sains, âgés de 6 à 9 ans, soumis à un protocole permettant d'étudier les réseaux du langage parlé [Monzalvo 2012]. Ces contributions sont ici résumées dans l'ordre chronologique de leur mise en place.

Extension multi-sessions de l'approche JDE et étude de la variabilité hémodynamique au niveau de groupes d'enfants sains.

Nous avons tout d'abord étendu le modèle JDE de façon à analyser de manière plus robuste des données d'IRMf acquises lors d'un paradigme multi-sessions, la version initiale du modèle ayant été spécifiquement mise au point pour traiter les données mono-session. L'extension mise au point permet de modéliser, pour chaque voxel et chaque condition expérimentale du paradigme, un niveau d'amplitude global sur l'ensemble des sessions, autour duquel varient les niveaux de réponse intra-session. L'estimation des amplitudes de réponse apparaît ainsi plus robuste, comme nous l'avons illustré sur simulations. De plus, l'estimation de la réponse hémodynamique avec l'extension multi-sessions a été validée sur données réelles, au niveau d'un sujet enfant, par une technique de validation croisée du type *leave-one-out*.

Cette extension permet, comme nous l'avons constaté chez un enfant de 6 ans, d'observer l'assymétrie des activations apparaissant dans les lobes temporaux en réponse à des stimuli auditifs, ce qui est une amélioration par rapport à l'approche JDE mono-session. En effet, comme nous l'avons rappelé dans le paragraphe ci-dessus, la détection des activations situées dans le lobe temporal apparaissait moins performante avec l'approche JDE standard qu'avec des approches supposant une forme de réponse hémodynamique canonique (cf. chapitre 6), chez des sujets adultes sains. Ainsi, la présence d'activations assymétriques n'est pas observable lorsque les données multi-sessions acquises chez les enfants sont traitées avec l'approche JDE mono-session standard.

Enfin, nous avons utilisé cette extension multi-sessions pour mener une étude de la variabilité de la réponse hémodynamique chez des enfants âgés de 6 à 9 ans, dans le lobe temporal gauche, autour du sillon temporal supérieur (STS). D'une part, les résultats obtenus confirment

l'existence d'un gradient du délai de la réponse hémodynamique le long du STS, déjà observé dans la littérature [Dehaene-Lambertz 2006]. D'autre part, le modèle permet de mettre en évidence la plus grande rapidité de réponse des enfants lecteurs de 9 ans, par rapport aux enfants non-lecteurs de 6 ans. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'équipe du Dr Dehaene-Lambertz [Dehaene-Lambertz 2013a], ce qui permet d'apporter une confirmation supplémentaire de la validité de la méthode. Par rapport au modèle de phases utilisé par Ghislaine Dehaene-Lambertz et son équipe, l'extension multi-sessions offre cependant une plus grande robustesse et une précision d'estimation des caractéristiques temporelles de la réponse, qui peuvent donc être explorées de manière beaucoup plus fine. De plus, le modèle de phases ne permet pas de découpler l'estimation du délai et de la durée de la réponse hémodynamique (la phase estimée reflète ces deux caractéristiques à la fois) tandis que l'approche JDE peut permettre d'étudier toutes les caractéristiques temporelles de la fonction de réponse hémodynamique, comme le délai et la durée mais aussi par exemple le temps de retour à zéro etc.

Par la suite, nous avons cherché à nous focaliser encore plus sur des développements méthodologiques reliés à des problématiques de neurosciences cognitives, mises en évidence durant plusieurs discussions avec le Dr Dehaene-Lambertz. En l'occurrence, un axe de recherches intéressant concerne l'existence ou non dans les aires du langage de régions dont les caractéristiques temporelles de la réponse sont différentes, et, le cas échéant, leur identification. Cet axe de recherche s'inscrit dans les travaux visant à mieux comprendre l'organisation des réseaux du langage, leurs mécanismes sous-jacents et la façon dont ils se développent [Dehaene-Lambertz 2006, Vagharchakian 2012, Monzalvo 2012, Dehaene-Lambertz 2013a]. Il s'agirait par exemple de parcelliser, de manière plus ou moins fine, les régions du langage, en se basant sur la variabilité hémodynamique sous-jacente.

Dans ce cadre, pour affiner l'étude de la variabilité hémodynamique au niveau d'un groupe de sujets, nous nous sommes penchés sur les deux questions suivantes :

1. un problème inhérent à la formulation standard de l'approche JDE, qui requiert en entrée du modèle une parcellisation des données d'IRMf. Or, nous avons observé que cette parcellisation peut biaiser les résultats d'estimation de la HRF : cet état de fait est illustré au chapitre 7 ;
2. la question de l'estimation de la HRF au niveau d'un groupe de sujets. En effet, pour étudier les caractéristiques temporelles de la réponse au niveau du groupe de sujets adultes (cf. chapitre 6) et au niveau des sujets enfants (cf. chapitre 8), une simple moyenne des HRFs intra-sujet a été calculée, dans les différentes régions d'intérêt étudiées.

Contournement de l'étape préalable de parcellisation des données d'IRMf et étude du gradient de rapidité de la réponse le long du STS.

Nous avons commencé à développer vers le milieu de cette thèse une approche permettant de s'affranchir de la parcellisation initiale des données, en s'appuyant sur des techniques de *consensus clustering* [Monti 2003] (cf. chapitre 7). Ces techniques consistent à utiliser un grand nombre de fois un algorithme de clustering sur différentes versions perturbées des données originelles, et à combiner les parcellisations issues de chaque perturbation, de manière à évaluer leur stabilité. La contribution détaillée au chapitre 7 propose ainsi de combiner les résultats d'estimation de l'hémodynamique issus d'un grand nombre de parcellisations des données, en calculant des coefficients de pondération reflétant la cohérence des clusters obtenus dans chaque parcellisation, ainsi

que la stabilité des résultats associés à chaque cluster. Le calcul de ces coefficients est directement inspiré des méthodes de consensus clustering (on parle dans ce cadre d'«indices de consensus»).

L'approche a été validée sur des données simulées et appliquée à des données réelles acquises chez un des sujets adultes étudiés au chapitre 6, dans le cadre du protocole «localizer». Comme avec les données d'enfant, nous avons pu observer un gradient de la rapidité de la réponse hémodynamique, gradient qui apparaît beaucoup plus nettement avec l'extension multi-sujets proposée qu'avec le modèle JDE standard.

Extension multi-sujets de l'approche JDE et estimation de la HRF au niveau d'un groupe de sujets adultes.

En parallèle, nous avons développé un modèle d'estimation de la réponse hémodynamique au niveau d'un groupe de sujets, dans le cadre de l'approche JDE. Par rapport à l'approche JDE standard, un niveau hiérarchique supplémentaire a été introduit dans la modélisation bayésienne afin d'estimer conjointement, et de façon non paramétrique, une forme de réponse hémodynamique globale commune à l'ensemble des sujets et les différentes HRFs intra-sujet, variant autour de la réponse de groupe. À l'heure actuelle, les approches proposant une estimation de groupe de la réponse hémodynamique sont très peu nombreuses et les modèles proposés limités, ce qui fait de notre extension de groupe une des premières contributions de ce genre en IRMf. L'extension multi-sujets a été validée sur données simulées, et nous prévoyons désormais de l'appliquer sur données réelles.

10.2 Perspectives

Au cours du manuscrit, un certain nombre de perspectives ont été envisagées, associée à chaque contribution présentée; nous en rappelons ici les grandes lignes, tout en proposant d'autres perspectives plus générales. L'ordre de présentation des différentes perspectives de cette thèse suit une logique incrémentale, partant des travaux futurs les plus immédiats pour aller vers des perspectives plus complexes à mettre en œuvre.

L'étude de la variabilité hémodynamique au niveau de groupes d'enfants sains

Une première perspective concerne l'extension multi-sessions développée. Celle-ci pourrait en effet être utilisée pour analyser d'autres groupes d'enfants et/ou des groupes de sujets adultes, dans le but de confirmer la reproductibilité des résultats observés le long du STS : gradient de la réponse et accélération avec l'âge. À ce sujet, il faut cependant noter que, dans le cadre de l'approche JDE, la HRF est estimée sur l'ensemble des conditions expérimentales, et non pour chaque condition séparément. Dans le modèle JDE, la variabilité de l'activation neuronale est en effet supposée être capturée par la variabilité du niveau d'amplitude de réponse. Ce choix de modélisation, validé dans le chapitre 6 au niveau d'un sujet adulte dans la région pariétale, a été conservé au sein de l'extension multi-sessions. Lorsqu'on étudie une région activée par une seule condition expérimentale, la HRF ainsi estimée peut être associée à cette condition. En revanche, dans le cas où une même région est activée par différentes conditions, comme c'est le cas pour le lobe temporal dans le cadre du paradigme du langage utilisé pour les enfants, la HRF estimée reflète les caractéristiques temporelles de l'ensemble des réponses associées aux conditions (en l'occurrence : phrase en français ou en japonais, répétée ou non). Il n'est alors pas possible de

comparer la forme de la réponse d'une condition à une autre, afin d'investiguer par exemple la différence de réponse vis-à-vis d'une phrase en langue maternelle ou en langue étrangère. Pour investiguer plus en profondeur la variabilité hémodynamique le long du STS chez les groupes d'enfants étudiés, il serait donc intéressant de faire appel à un modèle d'estimation de la HRF par condition. Dans ce cadre, une perspective intéressante serait de développer une extension du modèle JDE permettant d'estimer la HRF pour chaque condition expérimentale du paradigme. Une telle modélisation n'est pas forcément aisée dans la mesure où, pour assurer l'obtention de formes de HRF robustes, le nombre de paramètres à estimer ne doit pas être trop élevé. Par exemple, dans le cas d'un paradigme du type «localizer», comprenant 10 conditions, le nombre de paramètres à estimer serait trop élevé et il faudrait par exemple envisager l'estimation d'une forme de réponse sur plusieurs types de condition et non sur chaque condition.

Perspectives de l'approche CC-JDE (*Consensus Clustering JDE*), permettant de contourner l'étape préalable de parcellisation des données d'IRMf.

Une autre catégorie de perspectives de ce travail de thèse concerne l'approche mise en place pour s'affranchir de la parcellisation des données effectuée en amont de la modélisation JDE. Tout d'abord, une comparaison de l'approche CC-JDE avec la méthode JPDE (*Joint Parcellisation Detection Estimation*) paraît indispensable. En effet, comme nous l'avons expliqué en section 5.7 du chapitre 5, le formalisme JPDE ne s'appuie pas sur une parcellisation préalable des données : l'estimation des HRFs se fait au niveau du voxel, avec l'identification d'un ensemble de classes de HRFs, la localisation dans l'espace d'une classe de HRF étant incorporée au sein du modèle. Cette approche, qui a été développée vers le milieu de la présente thèse [Chaari 2012a] et n'est pas encore complètement validée, n'a pas encore été utilisée pour évaluer l'apport de l'approche CC-JDE, mais nous prévoyons de le faire prochainement. Ensuite, l'incorporation de l'approche au sein d'un schéma d'inférence variationnel permettrait d'améliorer le temps de calcul de manière significative, et donc de tester l'approche de manière plus étendue. Concernant ce dernier point, il serait intéressant d'évaluer sur simulations l'impact des changements suivants au sein de la méthode CC-JDE :

- le sous-échantillonnage spatial des données, au lieu de l'effectuer selon l'axe temporel ;
- l'utilisation d'un autre type d'algorithme que la classification hiérarchique ascendante basée sur la méthode de Ward ;
- l'utilisation d'une version *a priori* plus robuste du RFIR : il s'agirait par exemple d'effectuer l'estimation RFIR sur de petites parcelles, définies aléatoirement, en moyennant les signaux sur ces parcelles. De cette façon, l'extraction des caractéristiques hémodynamiques, utilisées ensuite pour parcelliser les données sous-échantillonnées, serait moins sensible au bruit ;
- l'utilisation de méthodes d'«ensembles pondérés de clusters», qui se basent sur différents résultats de parcellisation, obtenus soit en appliquant plusieurs fois le même algorithme sur différentes versions perturbées, soit en utilisant différents algorithmes de clustering. Les résultats de parcellisation sont pondérés et combinés de façon à mieux identifier les clusters les plus stables [Li 2008, Domeniconi 2009].

Enfin, une fois l'apport des ces différentes modifications évalué, l'approche pourrait être appliquée sur des groupes de sujets adultes.

Extension multi-sujets de l'approche JDE et estimation de la HRF au niveau d'un groupe de sujets adultes.

Nous n'avons pas eu le temps durant cette thèse d'appliquer sur données réelles l'extension multi-sujets (MS-JDE) développée. Un premier travail consisterait donc à appliquer l'approche sur les données d'adulte pour vérifier la cohérence avec les conclusions fondées sur l'approche JDE standard, concernant la variabilité hémodynamique au niveau du groupe (résultats du chapitre 6). À ce sujet, une question importante concerne la mise en place d'une parcellisation multi-sujets des données, requise en entrée de l'extension MS-JDE. Nous envisageons d'utiliser dans un premier temps la parcellisation mise au point par Bertrand THIRION [Thirion 2006]. Ensuite, en vue d'appliquer l'extension multi-sujets aux problématiques neuroscientifiques concernant les réseaux du langage, il serait intéressant, comme nous l'avons exposé en détail au chapitre 9, d'étendre l'approche de deux façons. Dans un premier temps, il s'agirait d'inclure dans le modèle bayésien une couche hiérarchique associée à une variable représentant l'amplitude globale d'activation sur l'ensemble des sujets, de la même façon que la HRF de groupe correspond à une forme de réponse globale. L'idée est de pouvoir étudier directement l'effet au niveau du groupe d'une condition expérimentale donnée, dans un voxel donné, sans passer par les deux étapes habituelles de détection d'activation au niveau du groupe, qui sont (1) la modélisation des données de chaque sujet (analyses intra-sujet) et (2) l'analyse au niveau du groupe (via une approche à effets aléatoires, par exemple). Dans un second temps, en vue d'applications neuro-scientifiques basées sur les groupes d'enfants déjà étudiés, le modèle multi-sujet pourrait être combiné à l'extension multi-sessions. Ainsi, en plus de l'estimation d'une forme globale de HRF, un niveau d'amplitude global à travers les sessions serait estimé pour chaque sujet ainsi qu'un niveau d'amplitude global à travers les sujets et les sessions. Cette deuxième amélioration du modèle JDE multi-sujets permettrait de vérifier les résultats obtenus au chapitre 8 avec le modèle multi-sessions, concernant la variabilité hémodynamique au niveau des groupes d'enfants.

Combinaison des trois extensions développées dans le cadre du modèle JDE.

Nous avons présenté dans les paragraphes précédents les perspectives associées à chacune des trois extensions du modèle JDE : l'extension multi-sessions, l'approche CC-JDE et l'extension multi-sujets. De la même façon que les extensions multi-sujets et multi-sessions pourraient être combinées, il serait également envisageable de les inclure dans le cadre de l'approche CC-JDE, afin de combiner les trois contributions méthodologiques présentées dans cette thèse. L'idée serait d'appliquer un grand nombre de fois le modèle JDE multi-sujets multi-sessions sur différentes parcellisations des données, pour chaque sujet, et de combiner les résultats de façon similaire à ce qui est fait actuellement dans le cadre de l'approche CC-JDE mono-sujet mono-session. Cette combinaison pourrait être baptisée «MR-MS-CC-JDE» : *Multi-Runs Multi-Sujets Consensus Clustering JDE*. Un des avantages de cette approche MR-MS-CC-JDE résiderait dans le fait qu'elle ne nécessiterait pas de parcellisation multi-sujets, contrairement à l'extension MS-JDE mono-session présentée au chapitre 9. En ce qui concerne le schéma d'inférence associé à cette approche, il faudrait s'appuyer sur l'approche variationnelle pour éviter des temps de calcul trop longs. Une fois encore, à travers une telle combinaison des méthodes, notre objectif est d'améliorer l'estimation de la forme de la réponse hémodynamique, en vue d'applications neuroscientifiques, chez les adultes et/ou les enfants.

Applications dans le cadre de pathologies et en pharmacologie IRM.

De manière générale, les différentes méthodes développées, ainsi que les perspectives envisagées, peuvent être utilisées sur des données d'êtres humains sains (adultes, enfants, sujets âgés), ou bien sur des données de sujets atteints de pathologies. Ainsi, dans le cadre de la collaboration avec le Dr Dehaene-Lambertz, une application intéressante serait d'explorer la variabilité hémodynamique chez des enfants atteints d'une Agénésie du Corps Calleux (ACC) : cette malformation se caractérise par l'absence de formation du corps calleux¹ pendant le développement du fœtus, résultant par la suite en l'absence totale ou partielle de cette structure chez l'enfant, ce qui engendre des troubles moteurs et des retards mentaux. L'objectif serait notamment d'étudier les différences apparaissant au niveau des réseaux du langage entre les enfants atteints d'ACC et les enfants sains, les deux groupes étant soumis au paradigme du langage précédemment évoqué [Monzalvo 2012] : il s'agirait ainsi de comparer à la fois l'assymétrie des activations et les caractéristiques temporelles de la réponse hémodynamique.

Plusieurs pistes sont également envisageables pour des analyses chez des patients adultes. Une pathologie pour laquelle l'approche JDE est particulièrement adaptée est l'épilepsie. En effet, suite à différents travaux [Goldman 2000, Lemieux 2001], l'acquisition conjointe de données d'IRMf et d'EEG est aujourd'hui bien établie, et dans le cadre de l'étude de l'épilepsie, il est possible d'acquérir des données EEG sous IRM, le patient étant au repos, et d'identifier par la suite sur le signal EEG les pics d'activité caractéristiques de la pathologie. Plusieurs études se sont déjà penchées sur l'étude de l'épilepsie via l'imagerie multimodale EEG-IRMf : par exemple, dans [Grova 2008], l'origine spatiale des pics d'activité est analysée en évaluant le degré de concordance entre les mesures EEG et IRMf.

Les pics d'activité caractéristiques de l'épilepsie peuvent en particulier être utilisés en entrée de la modélisation JDE comme paradigme caractéristique du sujet². L'intérêt du choix de cette pathologie est triple. Tout d'abord, l'acquisition des données se fait au repos, ce qui constitue un cadre confortable pour les patients, par opposition à l'utilisation de paradigme du type «localizer», comprenant de nombreuses conditions expérimentales que le sujet peut avoir du mal à suivre. Ensuite, le paradigme constitué par les pics d'activité est un événementiel, pour lequel l'approche JDE est directement adaptée. Enfin, l'épilepsie est connue comme étant une pathologie induisant des modifications de la réponse hémodynamique, que le modèle JDE est justement capable d'estimer robustement. En ce qui concerne l'analyse conjointe des données d'EEG et d'IRMf, différentes approches ont déjà été proposées. Nous pouvons par exemple citer les travaux de Daunizeau et al., qui ont proposé, dans un cadre bayésien, un modèle hiérarchique génératif conjoint EEG-IRMf, permettant de modéliser explicitement le couplage (et découplage) local entre l'activité bio-électrique et les fluctuations hémodynamiques [Daunizeau 2007]. Une autre pathologie qu'il pourrait être intéressant d'étudier est CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), caractérisée par des lésions vasculaires cérébrales qui induisent également des modifications de la réponse hémodynamique importantes par rapport aux sujets sains.

Par ailleurs, il serait également intéressant d'étudier la variabilité hémodynamique induite

1. Le corps calleux est une structure cérébrale située entre les deux hémisphères, constituée d'un faisceau d'axones connectant entre eux les hémisphères droit et gauche : cf. chapitre 2.

2. Notons qu'une collaboration allant dans ce sens a été mise en place avec l'équipe du Dr TANA, de l'Université Polytechnique de Milan (Département d'Ingénierie Biomédicale), sans succès cependant, en raison du nombre de pics d'activité trop faible (2 à 3 par session).

par la prise de médicaments, en analysant les données de sujet acquises avant et après la prise de drogues. Des études pharmacologiques de ce type sont menées à l'heure actuelle par Philippe CIUCIU, dans le cadre d'études pharmacologiques.

Étude de la variabilité hémodynamique et mise en place d'un atlas hémodynamique probabilistique.

Une très vaste perspective de cette thèse s'inscrit dans la lignée des applications concernant la variabilité hémodynamique. Dans un premier temps, il serait intéressant de mener de nouvelles études similaires à celle réalisée sur le groupe d'adultes sains (cf. chapitre 6), afin de vérifier la reproductibilité des résultats sur d'autres groupes de sujets sains, en utilisant d'autres paradigmes d'activation fonctionnelle. En parallèle ou dans un second temps, nous pourrions analyser les données de larges cohortes de sujets, en vue de constituer un atlas cérébral de la forme de réponse hémodynamique. Il s'agirait en quelque sorte de mettre en place le pendant en neuro-imagerie fonctionnelle des atlas anatomiques. En neuro-anatomie, différentes approches visent en effet à cartographier les structures cérébrales, afin de pouvoir identifier et apparier des structures cérébrales communes entre les individus. Reprenant l'état de l'art établi par Matthieu PERROT dans sa thèse [Perrot 2009], on peut notamment remarquer l'intérêt accordé aux méthodes de cartographie situées à la frontière entre la normalisation et l'identification de structures, consistant à déformer, par recalage, un atlas de labels sur chaque sujet d'étude et à en reporter ensuite les labels. Ces méthodes permettent de mettre en place des atlas probabilistes, particulièrement intéressants puisqu'ils permettent de mieux prendre en compte la variabilité inter-individuelle [Mazziotta 1995, Thompson 1997, Joshi 2004, Ashburner 2005, De Craene 2005, Shattuck 2008]. De tels atlas, très utilisés en morphométrie cérébrale (*Voxel Based Morphometry*³), indiquent ainsi la position probable d'une structure cérébrale donnée dans le cerveau. Par exemple, à travers l'atlas anatomique probabiliste mis en place par Perrot et al. [Perrot 2011], les sillons corticaux sont localisés dans les hémisphères cérébraux. Une valeur de probabilité, calculée dans chaque voxel j , est associée à chaque sillon \mathcal{S} et renseigne sur la probabilité que le sillon \mathcal{S} soit situé au voxel j .

Suivant ce principe, nous pourrions envisager d'associer à différentes régions cérébrales une forme de réponse hémodynamique donnée, avec une certaine probabilité, et en autorisant des fluctuations autour de cette forme. La mise en place de ce type d'atlas s'apparente aux approches déjà développées consistant à combiner une parcellisation anatomique des données à des informations fonctionnelles, dans le but d'affiner cette parcellisation [Neumann 2006, Thirion 2006, Golland 2007, Tucholka 2008]. Exprimée ainsi, l'idée reste assez générale, mais elle illustre le concept d'atlas de la forme de la réponse hémodynamique en IRMf. Outre les développements méthodologiques à mettre en place, cette idée d'atlas de la HRF soulève un certain nombre de questions. Il faudrait notamment investiguer en profondeur la question de l'existence de formes de réponse hémodynamique reproductibles à travers différents paradigmes expérimentaux. Dans le cadre du projet HBP (*Human Brain Project*⁴), il est justement prévu d'acquérir à Neurospin des données adaptées à cette idée de conception d'un atlas hémodynamique : des acquisitions sont planifiées chez un petit nombre de sujets sains, sur une longue durée et en utilisant plusieurs

3. La technique *Voxel based morphometry* permet de caractériser les différences anatomiques entre des cerveaux : «les différences entre les cerveaux sont voxel à voxel, après l'application d'un champ de déformation permettant de normaliser spatialement les images» [Mechelli 2005].

4. Site Web officiel : <http://www.humanbrainproject.eu/fr>

types de paradigmes expérimentaux, à 3 et à 7T. L'étude est menée en partenariat avec le HBP par Bertrand THIRION, directeur de l'équipe Parietal au sein de laquelle s'est déroulée ma thèse. Dans le cadre de ce type d'applications du JDE, le développement d'une extension du modèle permettant d'estimer une forme de HRF par condition expérimentale pourrait s'avérer utile.

Ainsi, de nombreuses applications et perspectives sont envisageables aux travaux menés dans cette thèse. Un dernier axe de recherches peut être mentionné.

Validation de l'approche et étude de la variabilité hémodynamique au-delà de l'IRMf.

Pour valider l'approche JDE et les différentes extensions présentées durant cette thèse, il serait intéressant d'utiliser d'autres modalités d'imagerie que l'IRMf. Nous avons déjà évoqué précédemment la possibilité de combiner les données d'EEG et d'IRMf, mais il est également possible de combiner par exemple l'imagerie optique proche infra-rouge (*Near-infrared Spectroscopy* : NIRS) et l'IRMf. L'imagerie «NIRS» mesure de façon non-invasive l'oxygénation des zones du cerveau en se focalisant sur le spectre électro-magnétique de l'hémoglobine, liée à l'oxygène. Cette modalité d'imagerie est donc très proche de la mesure hémodynamique réalisée en IRMf : un paramètre central qui peut bénéficier des deux types de mesures est le taux d'extraction de l'oxygène impliqué dans le métabolisme cérébral (CMRO₂). De plus, elle est particulièrement adaptée pour acquérir des données chez les enfants et les bébés : le sujet étant libre de ses mouvements, l'acquisition est facilitée.

Annexes

Notations et abréviations

La Table [A](#) regroupe les acronymes utilisés dans ce chapitre pour désigner différents paramètres du modèle JDE ainsi que les abréviations utilisées pour d'autres modèles et pour des valeurs d'intérêt. Dans un souci de clarté pour le lecteur qui aurait en main les articles de journaux ou de conférence correspondant aux travaux présentés, la plupart des abréviations utilisés en anglais ont été conservées, la traduction française correspondante étant indiquée dans ce cas.

Acronyme	Définition
JDE	<i>Joint Detection-Estimation</i> (Détection-Estimation conjointe)
GLM	<i>General Linear Model</i> (Modèle linéaire général)
SAGLM	<i>Spatially Adaptive General Linear Model</i> (version intermédiaire entre le GLM et le JDE)
CC-JDE	<i>Consensus Clustering JDE</i> (approche permettant de s'affranchir de la parcellisation initiale des données d'IRMf)
MR-JDE	<i>Multi Runs JDE</i> (extension multi-sessions du JDE)
MS-JDE	<i>Multi Subjects JDE</i> (extension multi-sujets du JDE)
MAP	Estimateur du maximum <i>a posteriori</i> (Eq. 4.10)
MP	Estimateur de la moyenne <i>a posteriori</i> (Eq. 4.11)
HRF	<i>Hemodynamic Response Function</i> (Fonction de Réponse Hémodynamique)
FIR	<i>Finite Impulse Response</i> (Modèle à Réponse Impulsionnelle finie)
RFIR	<i>Regularized Finite Impulse Response</i> (Modèle à Réponse Impulsionnelle finie régularisée)
BRL	<i>Bold Response Level</i> (Amplitude de la réponse BOLD)
PPM	<i>Posterior Probability Map</i>
PV	<i>HRF Peak Value</i> (Valeur maximale de la HRF) : $\max \{h_{d\Delta t}\}_{d=0:D}$
TTP	<i>HRF Time-To-Peak</i> (Temps d'arrivée au pic) : $\Delta t \times \arg \max_d \{h_{d\Delta t}\}_{d=0:D}$
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i> (largeur à mi-hauteur) : $\Delta t \times (d_2 - d_1)$, avec $h_{d_1\Delta t} = h_{d_2\Delta t} = PV/2$, $d_1 < d_2$
%EV	<i>Explained variance percentage</i> (pourcentage de variance expliquée)
NMI	<i>Normalized Mutual Information</i> (critère d'information mutuelle normalisée)
TR	Temps de répétition
TE	Temps d'écho
ISI	<i>Inter Stimuli Interval</i> (Intervalle inter-stimuli)
RSB	Rapport Signal Sur Bruit (Eq. 3.6)
RCB	Rapport Contraste à Bruit
GT	<i>Ground Truth</i> (Vérité terrain)

Algorithme de Gibbs-Metropolis utilisé dans le cadre de l'inférence stochastique des paramètres du modèle JDE

Au sein du formalisme bayésien adopté pour le modèle JDE, la densité jointe *a posteriori* est trop complexe pour être calculée analytiquement. Nous présentons ici l'algorithme correspondant à une stratégie possible d'inférence des variables et paramètres, suivant les outils de la simulation stochastique (Méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov). Les lois *a posteriori* conditionnelles des inconnues sont échantillonnées tour à tour, soit directement (GIBBS) soit à l'aide d'une loi instrumentale (MH, pour l'estimation des paramètres de régularisation spatiale β). Il faut noter que la fonction de partition, notée Z , est estimée au niveau du cerveau entier, comme cela a été précisé au chapitre 5.6. Les détails des calculs concernant Z sont disponibles dans [Vincent 2009a].

Diagnostic de convergence d'un Gibbs-MH hybride

Le contrôle de convergence est ici effectué par échantillonnage parallèle [Gelman 1998]. Pour chaque paramètre estimé ϕ , B chaînes parallèles de longueur C sont simulées ($B = 10$ et $C = 50$ typiquement). Chaque échantillon est noté $\phi^{[bc]}$, avec $b = 1 : B$ et $c = 1 : C$. Au cours de l'échantillonnage, la variance inter-chaîne (VR) et la variance intra-chaîne (VA) sont comparées comme suit :

$$\text{VR} = \frac{C}{B-1} \sum_{b=1}^B \left(\bar{\phi}^{[b\cdot]} - \bar{\phi}^{[\cdot\cdot]} \right)^2 \quad \text{avec} \quad \bar{\phi}^{[b\cdot]} = \frac{1}{C} \sum_{c=1}^C \phi^{[bc]} \quad \text{et} \quad \bar{\phi}^{[\cdot\cdot]} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \bar{\phi}^{[b\cdot]}$$

$$\text{VA} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B (s^2)^{[b]}, \quad \text{avec} \quad (s^2)^{[b]} = \frac{1}{C-1} \sum_{c=1}^C \left(\phi^{[bc]} - \bar{\phi}^{[b\cdot]} \right)^2$$

Le critère suivant est alors calculé : $\sqrt{\hat{R}} = \sqrt{1 + \frac{1}{C} \left(\frac{\text{VR}}{\text{VA}} - 1 \right)}$ pour chaque scalaire estimé. Ces quantités sont supposées décroître vers 1 à mesure que l'échantillonnage converge. La procédure est stoppée lorsqu'elles sont toutes proches de 1, *e.g.*, inférieures ou égales à 1.1 et une proportion α d'échantillons de chaque chaîne ($\alpha = 0.3$ typiquement) est écartée pour prendre en compte la période de chauffe.

TABLE B.1 – Étapes de l'échantillonnage de Gibbs-MH hybride pour la version non-supervisée de DEC en une parcelle \mathcal{P}_γ

<ul style="list-style-type: none"> – Estimation et extrapolation de Z – Initialisation : $\mathbf{h}_\gamma^0, \mathbf{A}^0, \mathbf{Q}^0, \boldsymbol{\lambda}^0, (\sigma^2)^0, \boldsymbol{\rho}^0, \theta_{\mathbf{A}}^0$. – Itération t : simuler $\mathbf{h}_\gamma^{(t)}, v_{\mathbf{h}}^{(t)}, \mathbf{A}^{(t)}, \mathbf{Q}^{(t)}, \boldsymbol{\lambda}^{(t)}, (\sigma^2)^{(t)}, \boldsymbol{\rho}^{(t)}, \theta_{\mathbf{A}}^{(t)}$ suivant les lois conditionnelles <i>a posteriori</i> : <ul style="list-style-type: none"> – HRF : $\mathbf{h}_\gamma^{(t)} \sim p(\mathbf{h}_\gamma \mathbf{y}, (\boldsymbol{\ell}_j)^{(t-1)}, \mathbf{A}^{(t-1)}, \boldsymbol{\theta}_0^{(t-1)})$ cf. Eq. (5.6.2.1). – variance de la HRF : $v_{\mathbf{h}}^{(t)} \sim p(v_{\mathbf{h}} \mathbf{h}_\gamma^{(t)})$ – Paramètres du mélange $\theta_{\mathbf{A}}$: pour chaque condition m, <ul style="list-style-type: none"> – Variances des BRLs : $(v_{i,m})^{(t)} \sim p(v_{i,m} \eta_{i,m}^{(t)}, \nu_{i,m}^{(t)})$, cf. Eq. (5.23) – Moyenne des BRLs pour les voxels activés : $(\mu_{1,m})^{(t)} \sim p(\mu_{1,m} v_{1,m}^{(t)}, \eta_{1,m}^{(t)}, \nu_{1,m}^{(t)})$, cf. Eq. (5.24) – BRLs : pour chaque condition m et chaque voxel j, <ul style="list-style-type: none"> – Identification de $(a_j^m)^{(t)} \sim \sum_{i=\{0,1\}} \lambda_{i,j}^m \mathcal{N}(\mu_{i,j}^m, v_{i,j}^m)$, cf. Eqs. (5.20), (5.22), (5.21) – $(u_j^m)^{(t)} \sim \mathcal{U}[0, 1] : (q_j^m)^{(t)} = \sum_{i=1}^{I-1} \mathbb{1}((u_j^m)^{(t)} > (\lambda_{i,j}^m)^{(t)})$ – $((a_j^m)^{(t)} (q_j^m)^{(t)} = i) \sim \mathcal{N}(\mu_{i,j}^m, v_{i,j}^m)$ – Niveaux de régularisation β_m pour chaque m : cf. Eq. (5.25). – Dérives : $\forall j = 1 : J_\gamma$, $\ell_j^{(t)} \sim p(\ell_j^t \mathbf{y}, \mathbf{h}_\gamma^{(t)}, \mathbf{A}^{(t-1)}, (\boldsymbol{\theta}_{0,j})^{(t-1)})$, cf. Eq. (5.26) – Paramètres du bruit : pour chaque voxel j, $(\sigma_j^2, \rho_j)^{(t)} \sim p((\sigma_j^2, \rho_j) \mathbf{y}_j, \mathbf{h}_\gamma^{(t)}, \mathbf{a}_j^{(t)})$, cf. Eqs. (5.27)-(5.28) – Itérer jusqu'au nombre maximal d'itération T_c ou convergence. Avec T_0, période de chauffe : <ul style="list-style-type: none"> – Approximation des estimées au sens de la moyenne <i>a posteriori</i> : $\hat{x}^{\text{MP}} = (T_c - T_0)^{-1} \sum_{t=T_0+1}^{T_c} x^{(t)}$, $\forall x \in \{\mathbf{h}, \mathbf{a}^m, \sigma^2, \boldsymbol{\rho}, \theta_{\mathbf{A}}\}$ – Classification des voxels par maximum <i>a posteriori</i> : $(\hat{q}_j^m)^{\text{MAP}} \approx \arg \max_i \left((T_c - T_0)^{-1} \sum_{t=T_0}^{T_c} \mathbb{1}[(q_j^m)^{(t)} = i] \right)$.

Liste des figures

1.1	Les principaux groupes de disciplines regroupées sous le terme de <i>sciences cognitives et positionnement de la présente thèse</i>	7
2.1	Représentation schématique d'un neurone	16
2.2	Schéma illustrant les principaux types de cellules présentes dans le cerveau . . .	17
2.3	Représentation schématique des canaux à ions et pompes sodium-potassium de la membrane cellulaire.	18
2.4	Les orientations habituellement utilisées en neuro-anatomie pour localiser les structures cérébrales.	22
2.5	Les trois types d'orientation selon lesquelles sont visualisées les coupes cérébrales.	22
2.6	Représentation schématique des différentes structures constitutives du cerveau. .	23
2.7	Coupe sagittale du cerveau avec mise en évidence des structures limbiques. . . .	24
2.8	Vue sagittale médiane du cerveau.	24
2.9	Coupe coronale de l'encéphale.	25
2.10	Représentation schématique des six couches constitutives du néocortex.	27
2.11	Le découpage en lobes du cortex cérébral.	28
2.12	Découpage cytoarchitectonique du cortex proposé par Brodmann en 1909.	29
2.13	Illustration du principe de ségrégation fonctionnelle.	30
2.14	Les grandes régions fonctionnelles identifiables au sein du cortex.	31
2.15	Illustration du principe d'intégration fonctionnelle.	31
2.16	Les principales artères irriguant le cerveau.	33
3.1	Positionnement de l'IRMf par rapport aux méthodes les plus courantes d'imagerie cérébrale fonctionnelle.	37
3.2	Illustration du mouvement réel décrit par le vecteur d'aimantation lors du retour à l'équilibre.	39
3.3	Représentation schématique des phénomènes de relaxation longitudinale et transversale.	40
3.4	La séquence écho de spin et les différents types d'images acquises en IRM.	44
3.5	Le principe de l'imagerie parallèle.	45
3.6	Schéma illustrant les principaux changements vasculaires induits par l'activité neuronale.	48
3.7	Illustration de la relation entre les composants neuro-vasculaires et le signal BOLD.	49
3.8	Comparaisons des échelles accessibles avec l'imagerie par résonance magnétique et en coupes post-mortem.	53
4.1	Représentation schématique du décalage temporel entre l'acquisition de la première et de la dernière coupe d'un volume cérébral.	60
4.2	Illustration des artefacts liés à des mouvements importants du sujet, mal corrigés.	61
4.3	Principe de modélisation des données avec le GLM.	66
4.4	La construction d'un régresseur associé à une condition expérimentale donnée, dans le cadre d'un paradigme événementiel.	67

4.5	La construction d'un régresseur associé à une condition expérimentale donnée, dans le cadre d'un paradigme événementiel.	67
4.6	Représentation schématique du lien entre la valeur de T calculée T_{obs} et la P-valeur.	70
4.7	Schéma illustrant les différences entre les tests bayésiens et les tests classiques.	76
4.8	Le principe de l'analyse à effets fixes	78
4.9	Distribution de la statistique par permutations	80
5.1	Représentation d'une coupe coronale dans l'atlas de TALAIRACH et dans l'atlas du MNI.	90
5.2	Schéma représentatif des étapes génériques intervenant dans un algorithme de classification hiérarchique.	94
5.3	Illustration des types de parcellisations utilisés en entrée du JDE : trois parcellisations, correspondant à trois sujets adultes différents, sont visualisées au niveau de la même coupe axiale.	96
5.4	Présentation de parcelles de géométrie différente, dans le cortex moteur droit, le lobe temporal et le lobe pariétal.	97
5.5	Modèle parcellique du signal BOLD, dans le cadre du formalisme JDE.	102
5.6	Graphe orienté acyclique décrivant les liens entre les variables latentes et observées intervenant dans l'approche JDE, pour une parcelle donn	106
5.7	Représentation schématique du cadre bayésien du modèle JDE.	109
6.1	Résultats sur simulations : détection d'activation au niveau du groupe basées sur les modèles intra-sujet GLM, SAGLM et JDE.	123
6.2	Résultats sur simulations : estimation de l'hémodynamique	123
6.3	Résultats sur simulation : comparaison des performances des approches intra-sujet JDE et SAGLM en termes de détection d'activations, pour le scénario de simulation où la HRF est canonique.	127
6.4	Résultats sur simulation : comparaison des performances des approches intra-sujet JDE et SAGLM en termes de détection d'activations, pour le scénario de simulation où la HRF diffère de la forme canonique.	128
6.5	Résultats sur simulations : estimation de l'hémodynamique pour les deux scénarios de simulation (HRF canonique et différant de la forme canonique).	130
6.6	Schéma synthétique du déroulement d'une partie du protocole de calibration fonctionnelle baptisé «localizer».	132
6.7	Résultats sur données réelles : évaluation de l'impact de l'utilisation des antennes à 32 et à 12 canaux sur les analyses de groupe (contraste Cd - Cg : «clics gauches moins clics droits»).	134
6.8	Résultats sur données réelles : évaluation de l'impact de l'utilisation des antennes à 32 et à 12 canaux sur les analyses de groupe (contraste C - P auditif).	135
6.9	Schéma synthétique présentant les comparaisons menées au niveau du groupe, qui s'appuient sur trois types d'inférence au niveau intra-sujet (GLM, SAGLM et JDE).	138
6.10	Résultats sur données réelles : cartes statistiques concernant la détection d'activation au niveau du groupe pour le contraste A - V , selon le type d'inférence intra-sujet utilisée (GLM, SAGLM, JDE)	140

6.11	Résultats sur données réelles : cartes statistiques concernant la détection d'activation au niveau du groupe pour le contraste Cd - Cg , selon le type d'inférence intra-sujet utilisée (GLM, SAGLM, JDE).	141
6.12	Résultats sur données réelles : cartes statistiques concernant la détection d'activation au niveau du groupe pour le contraste C - P , selon le type d'inférence intra-sujet utilisée (GLM, SAGLM, JDE).	143
6.13	Localisation des régions d'intérêt délimitées pour étudier la variabilité hémodynamique à partir des analyses de détection d'activation au niveau du groupe (régions pariétale, motrice, temporale et occipitale).	145
6.14	Schéma général synthétisant l'extraction des HRFs intra-sujet et le calcul de la HRF de groupe.	147
6.15	Moyenne (et barres d'erreurs) à travers les sujets des profils hémodynamiques estimés par le modèle JDE pour les facteurs d'accélération $R = 2$ et $R = 4$, dans les régions temporale, occipitale, motrice et pariétale.	149
6.16	Regroupement des HRFS moyennes selon le facteur d'accélération.	149
6.17	Boîte à moustache pour les valeurs de TTP extraites des HRF estimées au niveau intra-sujet avec les méthodes JDE et GLM.	151
6.18	Boîte à moustache pour les valeurs de FWHM extraites des HRF estimées au niveau intra-sujet avec les méthodes JDE et GLM.	151
6.19	Moyenne à travers les voxels des HRF estimées par le modèle RFIR et barrers d'erreur correspondantes, pour un sujet, dans les régions temporale, motrice et pariétale.	158
7.1	Schéma global d'une procédure de consensus clustering.	165
7.2	Résultats sur simulations : parcellisations des rsultats du GLM et parcellisation hémodynamique des résultats de la méthode CC-JDE.	172
7.3	Résultats sur simulations : évaluation de la qualité de la parcellisation des résultats GLM et des résultats CC-JDE (critère NMI) et évaluation du pourcentage de variance expliquée par le modèle CC-JDE et le JDE standard basé sur la parcellisation des résultats GLM.	173
7.4	Résultats sur simulations : cartes de TTP obtenues en utilisant la méthode CC-JDE ou l'approche JDE standard.	175
7.5	Résultats sur simulations : comparaison de l'estimation de la HRF réalisée avec la méthode CC-JDE et le JDE standard basé sur la parcellisation des résultats du GLM.	176
7.6	Résultats sur données réelles : pourcentage de variance expliquée par le modèle CC-JDE et par le JDE standard basé sur la parcellisation des résultats GLM.	177
7.7	Résultats sur données réelles : valeurs des TTP estimés le long du STS, en utilisant soit l'approche CC-JDE soit le JDE standard basé sur la parcellisation des résultats GLM.	178
8.1	Illustration du lien entre la phase estimée dans le modèle de phases et le délai et la durée d'activation.	181

8.2	Graphe orienté acyclique représentant les liens entre variables latentes et variables intervenant dans le cadre de l'extension multi-sessions du modèle JDE, pour une parcelle donnée.	188
8.3	Résultats sur simulations : comparaisons des performances de l'approche JDE multi-sessions et de l'approche JDE standard, en termes de détection d'activation.	193
8.4	Résultats sur simulations : comparaison de l'estimation de la HRF avec l'approche JDE multi-sessions et l'approche JDE standard.	195
8.5	Résultats sur données réelles : comparaisons des performances de l'approche JDE multi-sessions et de l'approche JDE standard, en termes de détection d'activation.	196
8.6	Résultats sur données réelles : comparaison de l'estimation de la HRF avec l'approche JDE multi-sessions et l'approche JDE standard.	197
8.7	Localisation des quatre régions étudiées le long du STS dans l'hémisphère gauche : une région antérieure, une région située au milieu du STS, la région du gyrus de Heschl et une région postérieure.	198
8.8	Résultats sur données réelles : détection d'activation et estimation de l'hémodynamique chez un enfant de 6 ans, avec le modèle JDE multi-sessions et l'approche JDE standard.	199
8.9	Résultats intra-sujet de la procédure de <i>Cross Validation Leave-One-Out</i> menée pour évaluer la robustesse d'estimation de l'approche MR-JDE	202
8.10	Moyenne (et barres d'erreurs) à travers les sujets des profils hémodynamiques estimés par l'extension multi-sessions du modèle JDE, pour les deux groupes d'enfants de 6 et 9 ans, dans les quatre régions situées le long du STS : régions antérieure, postérieure, du gyrus de Heschl et région médiane.	203
8.11	HRFs moyenne pour les deux groupes de 11 enfants, de 6 et 9 ans respectivement, dans les 4 régions étudiées le long du STS.	204
8.12	Résultats obtenus avec le modèle de phases.	205
9.1	Graphe orienté acyclique représentant les liens entre variables latentes et variables intervenant dans le cadre de l'extension multi-sujets du modèle JDE, pour une parcelle donnée.	217
9.2	Simulation de données au niveau d'un groupe de 15 sujets : présentation de la HRF de groupe simulée et des formes de réponse hémodynamique simulées pour chaque sujet.	218
9.3	Résultats sur simulations de l'estimation de l'hémodynamique, en utilisant le modèle JDE mon-sujet.	219
9.4	Résultats sur simulations de l'estimation de l'hémodynamique, en utilisant l'extension multi-sujets du modèle.	220
9.5	Variations de la HRF intra-sujet autour de la HRF de groupe autorisées par le choix de l' <i>a priori</i>	222
9.6	Choix d'une autre loi <i>a priori</i> pour modéliser le lien entre HRF intra-sujet et HRF de groupe	223
9.7	Graphe orienté acyclique représentant les liens entre variables latentes et variables intervenant dans le cadre d'une extension du modèle MS-JDE, permettant d'estimer conjointement une HRF de groupe et un niveau d'activation global sur l'ensemble des sujets, pour une parcelle donnée.	225

9.8	Graphe orienté acyclique représentant les liens entre variables latentes et variables intervenant dans le cadre d'une combinaison des extensions multi-sessions et multi-sujets du JDE.	226
-----	---	-----

Liste des tableaux

4.1	Variables et paramètres utilisés dans la description du modèle GLM.	65
4.2	Les résultats possibles lors de la mesure de la validité intrinsèque d'un test statistique.	71
5.1	Notations des variables aléatoires, paramètres et grandeurs utilisés pour le modèle JDE dans une parcelle donnée \mathcal{P}_γ comprenant J_γ voxels.	99
6.1	Résultats sur simulations : comparaison des performances des approches intra-sujet JDE, SAGLM et GLM en termes de détection d'activation au niveau du groupe, pour deux scénarios de simulation (HRF simulée canonique ou différant de la forme canonique).	124
6.2	Résultats statistiques de groupe concernant la comparaison des antennes à 32 et à 12 canau (contraste Cd - Cg : «clics gauches moins clics droits»).	134
6.3	Résultats statistiques de groupe concernant la comparaison des antennes à 32 et à 12 canau (contraste C - P auditif).	135
6.4	Statistiques de groupe (analyses à effets aléatoires) obtenues pour le contraste A - V , selon le type d'inférence intra-sujet utilisée (GLM, SAGLM, JDE). . . .	140
6.5	Statistiques de groupe (analyses à effets aléatoires) obtenues pour le contraste Cd - Cg , selon le type d'inférence intra-sujet utilisée (GLM, SAGLM, JDE). . .	142
6.6	Statistiques de groupe (analyses à effets aléatoires) obtenues pour le contraste Cd - Cg , selon le type d'inférence intra-sujet utilisée (GLM, SAGLM, JDE). . .	144
6.7	Valeur moyenne à travers les sujets des paramètres hémodynamiques TTP et FWHM, pour chaque facteur d'accélération et chaque région étudiée.	150
6.8	Résultats de l'ANOVA à mesures répétées à deux facteurs basée sur les paramètres hémodynamiques estimés par le modèle JDE et par le modèle GLM.	153
6.9	Valeurs corrigées des p-valeurs obtenues avec les tests T non paramétriques bilatéraux associés à l'hypothèse nulle de l'Eq. (6.7), selon laquelle chaque paramètre est à sa valeur canonique, pour chaque inférence intra-sujet (JDE et GLM), chaque facteur d'accélération et chaque région.	154
6.10	Résultats de l'ANOVA à mesures répétées à deux facteurs réalisée sur la différence des paramètres hémodynamiques estimés par les modèle JDE et GLM	155
6.11	Valeurs corrigées des p-valeurs obtenues avec les tests T non paramétriques bilatéraux associés à l'hypothèse nulle de l'Eq.(6.8), selon laquelle la différence entre les paramètres hémodynamiques estimés par le JDE et le GLM est nulle.	156
6.12	Information concernant les écarts-types des profils de HRFs provenant du modèle RFIR, présentés en Fig. 6.19.	159
7.1	Les notations utilisées dans le cadre d'une méthode de consensus clustering. . . .	166
7.2	Les notations utilisées dans le cadre de la méthode CC-JDE.	168
8.1	Variables et paramètres utilisés dans l'extension multi-sessions du JDE dans une parcelle donnée.	185

9.1	Variables et paramètres utilisés dans l'extension multi-sujets du JDE dans une parcelle donnée.	212
B.1	Étapes de l'échantillonnage de Gibbs-MH hybride pour la version non-supervisée de DEC en une parcelle \mathcal{P}_γ	246

Bibliographie

- [Achard 2008] S. Achard, D. S. Bassett, A. Meyer-Lindenberg et E. Bullmore. *Fractal connectivity of long-memory networks*. Physical Review E., vol. 77, page 036104, Mar. 2008. [56](#)
- [Afonso 2008] D. Afonso, J. Sanches et M. H. Lauterbach. *Joint Bayesian detection of brain activated regions and local HRF estimation in functional MRI*. In 33th Proc. IEEE ICASSP, pages 437–440, Las Vegas,, Apr. 2008. [107](#)
- [Aguirre 1998] G. K. Aguirre, E. Zarahn et M. D’Esposito. *The variability of human BOLD hemodynamic responses*. Neuroimage, vol. 8, no. 4, pages 360–369, Nov. 1998. [72](#), [82](#), [115](#), [208](#)
- [Akaike 1974] H. Akaike. *A new look at the statistical model identification*. Automatic Control, IEEE Transactions on, vol. 19, no. 6, pages 716–723, 1974. [94](#)
- [Andler 1992] D. Andler. Introduction aux sciences cognitives. Gallimard, Paris, France, 1992. [3](#), [6](#), [7](#)
- [Andrade 2002] Alexandre Andrade. *low frequency oscillations, functional connectivity, physiological noise, coherence/phase analyses :bibliographic overview and tentative interpretation of data*. Tech. Rep., MRC Cognition and Brain Science Unit, 2002. [56](#)
- [Annese 2004] J. Annese, A. Pitiot, ID Dinov et AW Toga. *A myelo-architectonic method for the structural classification of cortical areas*. NeuroImage, vol. 21, no. 1, pages 15–26, 2004. [89](#)
- [Arbabshirani 2012] M. R. Arbabshirani, M. Havlicek, K. A. Kiehl, G. D. Pearlson et V. D. Calhoun. *Functional network connectivity during rest and task conditions : A comparative study*. Human brain mapping, vol. 000, 2012. [56](#)
- [Arthurs 2002] O. J. Arthurs et S. Boniface. *How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal ?* TRENDS in Neurosciences, vol. 25, Jan. 2002. [51](#)
- [Ashburner 1999] J. Ashburner et K.J. Friston. *Nonlinear spatial normalization using basis functions*. Hum. Brain Mapp., vol. 7, no. 4, pages 254–66, 1999. [62](#)
- [Ashburner 2003] J. Ashburner, K.J. Friston et W. Penny, editors. Human brain function, 2nd edition. Academic press, 2003. [76](#)
- [Ashburner 2005] J. Ashburner et K.J. Friston. *Unified segmentation*. NeuroImage, vol. 26, pages 839–851, 2005. [90](#), [238](#)
- [Attwell 2001] D. Attwell et S. B. Laughlin. *An energy budget for signaling in the grey matter of the brain*. J. Cereb. Blood Flow Metab., vol. 21, no. 10, pages 1133–1145, 2001. [20](#), [51](#)
- [Attwell 2010] David Attwell, Alastair M. Buchan, Serge Charpak, Martin Lauritzen, Brian A. MacVicar et Eric A. Newman. *Glial and neuronal control of brain blood flow*. Nature, vol. 468, no. 7321, pages 232–243, Nov 2010. [51](#)
- [Badillo 2010] S. Badillo, S. Desmidt et P. Ciuciu. *A group level fMRI comparative study between 12 and 32 channel coils at 3 Tesla*. In D Le Bihan, editor, 16th Proc. HBM, Barcelona, Espania, June 2010. Elsevier. [159](#)

- [Badillo 2013] S. Badillo, T. Vincent et P. Ciuciu. *Multi-session extension of the joint-detection framework in fMRI*. In 10th Proc. IEEE ISBI, pages 1504–1507, San Francisco, CA, Apr. 2013. [81](#), [119](#), [159](#)
- [Bakhous 2013] C. Bakhous, F. Forbes, T. Vincent, M. Dojat et P. Ciuciu. *Variational variable selection to assess experimental condition relevance in event-related fMRI*. In 10th Proc. IEEE ISBI, pages 1500–1503, San Francisco, CA, Apr. 2013. [86](#)
- [Bear 1997] M. F. Bear, B. W. Connors et M. A. Paradiso. *Neurosciences - à la découverte du cerveau*. Éditions Pradel, Paris, France, 1997. [16](#)
- [Beaulieu 1985] C. Beaulieu et M. Colonnier. *A laminar analysis of the number of round-asymmetrical and flat-symmetrical synapses on spines, dendritic trunks, and cell bodies in area 17 of the cat*. J. Comp. Neurol., vol. 231, pages 180–189, 1985. [47](#)
- [Biswal 1995] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton et J. S. Hyde. *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magn. Reson. Med., vol. 34, no. 4, pages 537–541, Oct. 1995. [56](#)
- [Botzung 2008] Anne Botzung, Ekaterina Denkova, P. Ciuciu, Christian Scheiber et Lilianne Manning. *The neural bases of the constructive nature of autobiographical memories studied with a self-paced fMRI design*. Memory, vol. 16, no. 4, pages 351–363, Apr. 2008. [184](#)
- [Boynton 1996] G. M. Boynton, S. A. Engel, G. H. Glover et D. J. Heeger. *Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1*. J. Neurosci., vol. 16, no. 13, pages 4207–4221, July 1996. [66](#), [81](#), [146](#), [148](#), [160](#)
- [Brauer 2009] J. Brauer, J. Neumann et A. D. Friederici. *Temporal dynamics of perisylvian activation during language processing in children and adults*. NeuroImage, vol. 41, no. 4, pages 1484–1492, 2009. [174](#), [200](#)
- [Bressler 2006] S. L. Bressler et E. Tognoli. *Operational principles of neurocognitive networks*. International journal of psychophysiology, vol. 60, no. 2, 2006. [30](#)
- [Bridge 2005] H. Bridge, S. Clare, M. Jenkinson, P. Jezzard, A. J. Parker et P. M. Matthews. *Independent anatomical and functional measures of the V1/V2 boundary in human visual cortex*. Journal of Vision, vol. 5, no. 2, pages 93–102, 2005. [90](#)
- [Brodmann 1909] K. Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth Leipzig, 1909. [29](#), [89](#)
- [Brown 2007] A. M. Brown, B. R. Ransom, D. Attwell et S. B. Laughlin. *Astrocyte glycogen and brain energy metabolism*. Glia, vol. 55, no. 12, pages 1263–71, 2007. [20](#), [21](#)
- [Buchel 1999] C. Buchel, J.T. Coull et K.J. Friston. *The predictive value of changes in effective connectivity for human learning*. Science, vol. 283, no. 5407, pages 1538–41, 1999. [56](#)
- [Buckner 1998] R. L. Buckner, J. Goodman, M. Burock, M. Rotte, W. Koutstaal, D. L. Schacter, B. R. Rosen et A. M. Dale. *Functional-anatomic correlates of object priming in humans revealed by rapid presentation event-related fMRI*. Neuron, vol. 20, pages 285–296, Feb. 1998. [100](#)
- [Bullmore 1999] E.T. Bullmore, J. Suckling, S. Overmeyer, S. Rabe-Hesketh, E. Taylor et M.J. Brammer. *Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for difference between two groups of structural MR images of the brain*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 18, pages 32–42, 1999. [80](#)

- [Cachia 2003] A. Cachia, J.-F. Mangin, D. Rivière, F. Kherif, N. Boddaert, A. Andrade, D. Papadopoulos-Orfanos, J.-B. Poline, I. Bloch, M. Zilbovicius, P. Sonigo, F. Brunelle et J. Régis. *A Primal Sketch of the Cortex Mean Curvature : a Morphogenesis Based Approach to Study the Variability of the Folding Patterns*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 22, no. 6, pages 754–765, 2003. [89](#), [90](#)
- [Calhoun 2004] V. D. Calhoun, M. C. Stevens, G. D. Pearlson et K. A. Kiehl. *fMRI analysis with the general linear model : removal of latency-induced amplitude bias by incorporation of hemodynamic derivative terms*. NeuroImage, vol. 22, no. 1, pages 252 – 257, 2004. [82](#), [85](#), [92](#), [137](#)
- [Caramazza 1992] A. Caramazza. *Is cognitive neuropsychology possible ?* Trends in Cognitive Sciences, vol. 4, pages 80–95, 1992. [55](#)
- [Caramazza 2006] Alfonso Caramazza et Max Coltheart. *Cognitive Neuropsychology twenty years on*. Cognitive neuropsychology, vol. 23, no. 1, pages 3–12, 2006. [55](#)
- [Chaari 2011] L. Chaari, S. Mériaux, S. Badillo, P. Ciuciu et J.-C. Pesquet. *3D wavelet-based regularization for parallel MRI reconstruction : impact on subject and group-level statistical sensitivity in fMRI*. In 8th Proc. IEEE ISBI, pages 460–464, Chicago, IL, Apr. 2011. [88](#)
- [Chaari 2012a] L. Chaari, F. Forbes, T. Vincent et P. Ciuciu. *Adaptive hemodynamic-informed parcellation of fMRI data in a variational Joint Detection Estimation framework*. In 15th Proc. MICCAI, LNCS 7512, (Part III), pages 180–188, Nice, France, Oct. 2012. Springer Verlag. [88](#), [98](#), [113](#), [163](#), [177](#), [235](#)
- [Chaari 2012b] L. Chaari, T. Vincent, F. Forbes, M. Dojat et P. Ciuciu. *Fast joint detection-estimation of evoked brain activity in event-related fMRI using a variational approach*. in revision to IEEE Trans. Med. Imag., Mistis Team, INRIA Rhône-Alpes, Grenoble & LNAO, CEA-NeuroSpin, France, June 2012. [113](#), [114](#), [115](#)
- [Chaari 2013] L. Chaari, T. Vincent, F. Forbes, M. Dojat et P. Ciuciu. *Fast joint detection-estimation of evoked brain activity in event-related fMRI using a variational approach*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 32, no. 5, pages 821–837, May 2013. [88](#), [113](#), [115](#), [177](#), [189](#), [214](#)
- [Chomsky 1966] N. Chomsky. *Cartesian linguistics : a chapter in the history of rationalist thought*. Harper and Row, New-York, United States of America, 1966. [55](#)
- [Ciuciu 2002] P. Ciuciu, G. Marrelec, J.-B. Poline, J. Idier et H. Benali. *Robust estimation of the hemodynamic response function in asynchronous multitasks multisessions event-related fMRI paradigms*. In Proc. 1st Proc. IEEE ISBI, pages 847–850, Washington, DC, July 2002. [72](#)
- [Ciuciu 2003] P. Ciuciu, J.-B. Poline, G. Marrelec, J. Idier, Ch. Pallier et H. Benali. *Unsupervised robust non-parametric estimation of the hemodynamic response function for any fMRI experiment*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 22, no. 10, pages 1235–1251, Oct. 2003. [82](#), [83](#), [85](#), [100](#), [104](#)
- [Ciuciu 2009] P. Ciuciu, S. Sockeel, T. Vincent et J. Idier. *Modelling the neurovascular habituation effect on fMRI time series*. In 34th Proc. IEEE ICASSP, pages 433–436, Taipei, Taiwan, Apr. 2009. [86](#), [100](#)

- [Clouchoux 2008] C. Clouchoux. *Localisation et parcellisation corticale pour la mise en correspondance inter-sujets de données cérébrales*. PhD thesis, Université de la Méditerranée, Marseille, France, July 2008. 63, 89
- [Cohen 1997] Mark S. Cohen. *Parametric analysis of MRI data using linear systems methods*. Neuroimage, vol. 6, pages 93–103, 1997. 81
- [Cohen 2008] A. L. Cohen, D. A. Fair, N. U. F. Dosenbach, F. M. Miezin, D. Dierker, D. C. V. Essen, B. L. Schlaggar et S. E. Petersen. *Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI*. NeuroImage, vol. 41, no. 1, pages 45–57, 2008. 90
- [Coltheart 1999] M. Coltheart. *Modularity and cognition*. Trends in Cognitive Sciences, vol. 3, pages 115–120, 1999. 55
- [Coulon 2000] O. Coulon, J.-F. Mangin, J.-B. Poline, M. Zilbovicius, D. Roumenov, Y. Samson, V. Frouin et I. Bloch. *Structural group analysis of functional activation maps*. Neuroimage, vol. 11, pages 767–782, 2000. 91
- [Cox 2003] D. D. Cox et R. L. Savoy. *Functional magnetic resonance imaging (fMRI) "brain reading" : detecting and classifying distributed patterns of fMRI activity in human visual cortex*. Neuroimage, vol. 19, no. 2, pages 261–270, June 2003. 54, 56
- [Dale 1997] Anders M. Dale et R. L. Buckner. *Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI*. Hum. Brain Mapp., vol. 5, pages 329–340, 1997. 81, 100
- [Damasio 2006] A. R. Damasio. *L'erreur de Descartes*. Éditions Odile Jacob, Paris, France, 2006. 3
- [Daunizeau 2007] J. Daunizeau, C. Grova, G. Marrelec, J. Mattout, S. Jbabdi, M. Pélégrini-Issac, J.-M. Lina et H. Benali. *Symmetrical event-related EEG/fMRI information fusion in a variational Bayesian framework*. NeuroImage, vol. 36, no. 1, pages 69–87, 2007. 237
- [Daunizeau 2009] J. Daunizeau, O. David et K. E. Stephan. *Dynamic causal modelling : A critical review of the biophysical and statistical foundations*. Neuroimage, Dec. 2009. 56
- [De Craene 2005] M. De Craene, A. du Bois d'Aische, B. Macq et S.K. Warfield. *Multi-subject variational registration for probabilistic unbiased atlas generation*. Image Processing, 2005. ICIP 2005. IEEE International Conference on, vol. 3, pages III–601–4, Sept. 2005. 90, 238
- [Dehaene-Lambertz 2006] G. Dehaene-Lambertz, L. Hertz-Pannier, J. Dubois, S. Mériaux, A. Roche et M. Sigman. *Functional organization of perisylvian activation during presentation of sentences in preverbal infants*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 103, pages 14240–14245, 2006. 174, 233
- [Dehaene-Lambertz 2013a] G. Dehaene-Lambertz, K. Monzalvo et L. Vagharchakian. *Effect of age and reading proficiency on the development of the spoken language network*. à paraître dans NeuroImage, 2013. 8, 204, 205, 233
- [Dehaene-Lambertz 2013b] G. Dehaene-Lambertz, K. Monzalvo et L. Vagharchakian. *Effect of age and reading proficiency on the development of the spoken language network*. NeuroImage, à paraître, 2013. 179, 203, 205
- [Dehaene 1998] S. Dehaene, G. Le Clec'H, L. Cohen, J.-B. Poline, P.-F. Van de Moortele et D. Le Bihan. *Inferring behavior from functional images*. Nat. Neurosci., vol. 1, no. 7, pages 549–550, 1998. 54, 56

- [Dehaene 2007] S. Dehaene. Les neurones de la lecture. Éditions Odile Jacob, Paris, France, 2007. [3](#)
- [Dehaene 2013] Stanislas Dehaene. Vers une science de la vie mentale - leçon inaugurale prononcée le jeudi 27 avril 2006. Number 186. Collège de France - Open Editions books, Paris, France, 2013. [54](#)
- [Dempster 1977] A.P. Dempster, A.P. Laird et D.B. Rubin. *Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm (with discussion)*. Journal of the Royal Statistical Society, Series B, vol. 39, pages 1–38, 1977. [112](#)
- [Desmond 2002] John E Desmond et Gary H Glover. *Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies : statistical power analyses*. J Neurosci Methods, vol. 118, no. 2, pages 115–128, Aug. 2002. [121](#)
- [Diukova 2012] A. Diukova, J. Ware, J. E. Smith, C. J. Evans, K. Murphy, P. J. Rogers et R. G. Wise. *Separating neural and vascular effects of caffeine using simultaneous EEG-fMRI : differential effects of caffeine on cognitive and sensorimotor brain responses*. NeuroImage, vol. 62, pages 239–49, 2012. [52](#)
- [Domeniconi 2009] C. Domeniconi et MunaG. Al-Razgan. *Weighted cluster ensembles*. ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data, vol. 2, no. 4, pages 1–40, 2009. [177](#), [235](#)
- [Duvernoy 1981] H. M. Duvernoy, S. Delon et J. L. Vannson. *Cortical blood vessels of the human brain*. Brain Res. Bull., vol. 7, no. 5, pages 519–579, 1981. [33](#)
- [Eubank 1988] R.L. Eubank. Spline smoothing and nonparametric regression. Marcel Dekker, Inc., New York, United States of America, 1988. [209](#)
- [Evans 1993] A. Evans. *3D multimodality human brain mapping : past, present and future*. In K. Uemura et al., editor, Quantification of Brain Function. Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET, pages 373–389. Elsevier Science, 1993. [89](#)
- [Felten 2011] D. L. Felten et A. N. Shetty. Atlas de neurosciences humaines de netter. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, France, 2011. [17](#), [24](#), [25](#), [26](#)
- [Fiori 2006] N. Fiori. Les neurosciences cognitives. Armand Colin, Paris, France, 2006. [3](#)
- [Fischl 2004] Bruce Fischl, André van der Kouwe, Christophe Destrieux, Eric Halgren, Florent Ségonne, David H Salat, Evelina Busa, Larry J Seidman, Jill Goldstein, David Kennedy, Verne Caviness, Nikos Makris, Bruce Rosen et Anders M Dale. *Automatically parcellating the human cerebral cortex*. Cereb. Cortex, vol. 14, no. 1, pages 11–22, Jan. 2004. [90](#)
- [Flandin 2002] G. Flandin, F. Kherif, X. Pennec, D. Rivière, N. Ayache et J.-B. Poline. *A new representation of fMRI data using anatomo-functional constraints*. In Proc. 8th HBM, Sendai, Japan, June 2002. [91](#), [209](#)
- [Flandin 2004] G. Flandin. *Utilisation d’informations géométriques pour l’analyse statistique des données d’IRM fonctionnelle*. PhD thesis, Université de Nice-Sophia Antipolis, Apr. 2004. [61](#), [62](#)
- [Fodor 1983] J. A. Fodor. The modularity of mind. MA : Bradford Books, Cambridge, United Kingdom, 1983. [55](#)

- [Forbes 2003] F. Forbes et N. Peyrard. *Hidden Markov Random Field Model Selection Criteria Based on Mean Field-Like Approximations*. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 25, no. 9, pages 1089–1101, Sep. 2003. [107](#)
- [Fox 1986] P. T. Fox et M. E. Raichle. *Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects*. In Proc. Natl. Acad. Sci. USA, volume 83, pages 1140–1144, 1986. [47](#)
- [Fox 1988] P.T. Fox, M.A. Mintun, E.R. Reiman et M.E. Raichle. *Enhanced detection of focal brain response using intersubject averaging and change-distribution analysis of subtracted PET images*. J. Cereb. Blood Flow Metab., vol. 8, pages 642–653, 1988. [47](#)
- [Frahm 1994] J. Frahm, K. Merboldt, W. Hanicke, A. Kleinschmidt et H. Boecker. *Brain or vein – Oxygenation or flow ? on signal physiology in functional MRI of human brain activation*. NMR in Biomedicine, vol. 7, pages 45–53, 1994. [52](#)
- [Frahm 2004] J. Frahm, K.D. Merboldt, W. Hanicke, A. Kleinschmidt et H. Boecker. *Brain or vein—oxygenation or flow ? On signal physiology in functional MRI of human brain activation*. NMR Biomed., vol. 7, pages 45–53, 2004. [47](#)
- [Friston 1993a] K. J. Friston, C. D. Frith, P.F. Liddle et R. S. J. Frackowiak. *Functional connectivity : the Principal-Component Analysis of large PET data sets*. J. Cereb. Blood Flow Metab., vol. 13, pages 5–14, Jan. 1993. [56](#)
- [Friston 1993b] K.J. Friston, C.D. Frith et R.S.J. Frackowiak. *Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET*. Human Brain Mapping, vol. 1, pages 69–80, 1993. [56](#)
- [Friston 1994] K.J. Friston, Jezzard et R. P. Turner. *Analysis of functional MRI time series*. Human Brain Mapping, vol. 1, pages 153–171, 1994. [72](#)
- [Friston 1995a] K. J. Friston, S. Williams, R. Howard, R.S.J. Frackowiak et R. Turner. *Movement-related effects in fmri time-series*. unpublished, 1995. [61](#)
- [Friston 1995b] K.J. Friston, J. Ashburner, C.D. Frith, J.-B. Poline, J.D. Heather et R.S.J. Frackowiak. *Spatial registration and normalization of images*. Hum. Brain Mapp., vol. 3, no. 3, pages 165–189, 1995. [62](#)
- [Friston 1997] K. J. Friston. *Human brain function*, chapter 2, pages 25–42. Academic Press, 1997. [9](#)
- [Friston 1998a] K. Friston, P. Fletcher, A. Joseph O. and Holmes, M. Rugg et R. Turner. *Event-related responses in fMRI : characterising differential responses*. Neuroimage, vol. 7, pages 30–40, 1998. [81](#), [137](#)
- [Friston 1998b] K.J. Friston. *Imaging neuroscience : Principles or maps ?* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 95, pages 796–802, 1998. [208](#)
- [Friston 1999] K. J. Friston, A. P. Holmes, C. J. Price, C. Buchel et K. J. Worsley. *Multisubject fMRI Studies and Conjunction Analyses*. Neuroimage, vol. 10, no. 5, pages 385–396, 1999. [208](#), [209](#)
- [Friston 2000] K. J. Friston, O. Josephs, E. Zarahn, A. P. Holmes, Rouquette S. et J.-B. Poline. *To Smooth or Not to Smooth ? : Bias and Efficiency in fMRI Time-Series Analysis*. Neuroimage, vol. 12, no. 2, pages 196–208, Aug. 2000. [63](#)

- [Friston 2002a] K.J. Friston, D. E. Glaser, R. N. A. Henson, S. Kiebel, C. Phillips et J. Ashburner. *Classical and Bayesian Inference in Neuroimaging : Applications*. Neuroimage, vol. 16, no. 2, pages 484–512, 2002. [79](#)
- [Friston 2002b] K.J. Friston, W. Penny, C. Phillips, S Kiebel, G. Hinton et J. Ashburner. *Classical and Bayesian Inference in Neuroimaging : Theory*. Neuroimage, vol. 16, no. 2, pages 465–483, 2002. [79](#)
- [Friston 2003] KJ Friston, L Harrison et W Penny. *Dynamic causal modelling*. Neuroimage, vol. 19, no. 4, pages 1273–302, Aug. 2003. [28](#), [30](#), [56](#), [75](#)
- [Friston 2011] Karl J Friston. *Functional and effective connectivity : a review*. Brain connectivity, vol. 1, no. 1, pages 13–36, 2011. [56](#)
- [Geissler 2005] Alexander Geissler, Rupert Lanzenberger, Markus Barth, Amir Reza Tahamtan, Denny Milakara, Andreas Gartus et Roland Beisteiner. *Influence of fMRI smoothing procedures on replicability of fine scale motor localization*. NeuroImage, no. 2, pages 323–31, Jan. 2005. [133](#)
- [Gelfand 1990] Alan E. Gelfand et Adrian F. M. Smith. *Sampling-Based Approaches to Calculating Marginal Densities*. Journal of the American Statistical Association, vol. 85, no. 410, pages 398–409, 1990. [107](#)
- [Gelman 1998] A. Gelman et X.-L. Meng. *Simulating normalizing constants : from importance sampling to bridge sampling to path sampling*. Statistical Science, vol. 13, pages 163–185, 1998. [245](#)
- [Geman 1984] S. Geman et D. Geman. *Stochastic Relaxation, Gibbs Distributions, and the Bayesian Restoration of Images*. IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. PAMI-6, no. 6, pages 721–741, Nov. 1984. [107](#), [108](#)
- [Genovese 2000] C.R. Genovese. *A Bayesian time-course model for functional magnetic resonance imaging data (with discussion)*. J. Amer. Statist. Assoc., vol. 95, pages 691–719, 2000. [82](#)
- [Glover 1999] G. H. Glover. *Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI*. Neuroimage, vol. 9, pages 416–429, 1999. [82](#), [85](#)
- [Goldman 2000] R.I. Goldman, J.M. Stern, J.J. Engel et M.S. Cohen. *Acquiring simultaneous EEG and functional MRI*. Clinical Neurophysiology, vol. 111, pages 1974–80, 2000. [237](#)
- [Golland 2007] Polina Golland, Yulia Golland et Rafael Malach. *Detection of spatial activation patterns as unsupervised segmentation of fMRI data*. Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv, vol. 10, no. 1, pages 110–118, 2007. [238](#)
- [Goltz 1881] F. Goltz. *Discussion of localization of function in the cortex cerebri*. In in Transactions of the 7th international medical congress, W. Mac Cormac, Ed. London, volume I, pages 218–228, 1881. [29](#)
- [Good 2005] Phillip Good. Permutation, parametric, and bootstrap tests of hypotheses. Springer, 3rd edition édition, 2005. [80](#)
- [Gössl 2001] C. Gössl, D. P. Auer et L. Fahrmeir. *Bayesian spatio-temporal modeling of the hemodynamic response function in BOLD fMRI*. Biometrics, vol. 57, pages 554–562, June 2001. [64](#)

- [Goutte 2000] C. Goutte, F. A. Nielsen et L. K. Hansen. *Modeling the haemodynamic response in fMRI using smooth filters*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 19, no. 12, pages 1188–1201, Dec. 2000. [82](#), [85](#)
- [Grill-Spector 2004] Kalanit Grill-Spector, Nicholas Knouf et Nancy Kanwisher. *The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification*. Nat Neurosci, vol. 7, no. 5, pages 555–62, May 2004. [91](#)
- [Grova 2008] C. Grova, J. Daunizeau, E. Kobayashi, A.P. Bagshaw, J.-M. Lina, F. Dubeau et J. Gotman. *Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes*. NeuroImage, vol. 39, pages 755–774, 2008. [237](#)
- [Hahn 1950] E. L. Hahn. *Spin echoes*. Physical Review, vol. 80, pages 580–594, 1950. [42](#)
- [Handwerker 2004] D. A. Handwerker, J.M. Ollinger et M. D’Esposito. *Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses*. Neuroimage, vol. 21, pages 1639–1651, Apr. 2004. [72](#), [87](#), [115](#)
- [Hastings 1970] W. K. Hastings. *Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications*. Biometrika, vol. 57, no. 1, pages 97–109, April 1970. [107](#), [108](#)
- [Haynes 2006] J. D. Haynes et G. Rees. *Decoding mental states from brain activity in humans*. Nature Reviews Neuroscience, vol. 56, no. 7, pages 523–534, 2006. [57](#)
- [Hebb 1949] D. Hebb. *The organization of behavior : A neuropsychological theory*. Wiley, New York, United States of America, 1949. [4](#), [30](#)
- [Henson 2000] R. Henson, J. Andersson et K. Friston. *Multivariate SPM application to basis function characterisations of event-related fMRI responses*. volume 11, page 468, 2000. [86](#)
- [Henson 2001] R. Henson, M. Rugg et K. J. Friston. *The choice of basis functions in event-related fMRI*. Neuroimage, vol. 13, no. 6, pages 149–149, 2001. [82](#)
- [Henson 2002] R. Henson, C. Price, M. Rugg, R. Turner et K. Friston. *Detecting latency differences in event-related BOLD responses : application to words versus nonwords and initial versus repeated face presentations*. Neuroimage, vol. 15, no. 1, pages 83–97, 2002. [81](#), [82](#), [137](#), [208](#)
- [Higdon 1998] D. M. Higdon. *Auxiliary variable methods for Markov chain Monte Carlo with applications*. J. Amer. Statist. Assoc., vol. 93, no. 442, pages 585–595, June 1998. [105](#), [110](#)
- [Holmes 1996] A. P. Holmes, R.C. Blair, J.D.G. Watson et I. Ford. *Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments*. J. Cereb. Blood Flow Metab., vol. 16, pages 7–22, 1996. [79](#)
- [Iadecola 1997] C. Iadecola, G. Yang, T. J. Ebner, et G. Chen. *Local and propagated vascular responses evoked by focal synaptic activity in cerebellar cortex*. J. Neurophysiol., vol. 78, pages 651–659, 1997. [51](#)
- [Iadecola 2002] C. Iadecola. *Intrinsic signals and functional brain mapping : Caution, blood vessels at work*. Cereb. Cortex, vol. 12, pages 223–224, 2002. [51](#)
- [James 1890] W. James. *The principles of psychology*. Dover, New-York, 1890. [29](#), [46](#)
- [Josephs 1997] O. Josephs, R. Turner et K. J. Friston. *Event-Related fMRI*. Hum. Brain Mapp., vol. 5, pages 243–248, 1997. [146](#)

- [Joshi 2004] S. Joshi, B. Davis, M. Jomier et G. Gerig. *Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy*. NeuroImage, vol. 23, pages S151–S160, 2004. [90](#), [238](#)
- [Karahanoglu 2013] F. I. Karahanoglu, C. Caballero-Gaudes, F. Lazeyras et D. Van De Ville. *Total activation : fMRI deconvolution through spatio-temporal regularization*. Neuroimage, vol. 73, pages 121–134, 2013. [83](#)
- [Katanoda 2002] K. Katanoda, Y. Matsuda et M. Sugishita. *Spatio-temporal regression model for the analysis of functional MRI data*. NeuroImage, vol. 17, pages 1415–1428, 2002. [64](#)
- [Kay 2008] K. K. Kay, T. Naselaris, R. J. Prenger et J. L. Gallant. *Identifying natural images from human brain activity*. Nature, vol. 452, no. 7185, pages 352–355, Mar 2008. [106](#)
- [Kestler 2006] B. Kestler, D. Vetter, Z. Patay et P. Germain. Comprendre l'irm : Manuel d'auto-apprentissage. Masson, Issy-les-Moulineaux, France, 2006. [38](#), [39](#), [41](#), [44](#)
- [Khalidov 2011] I. Khalidov, J. Fadili, F. Lazeyras, D. Van De Ville et M. Unser. *Activelets : Wavelets for Sparse Representation of Hemodynamic Responses*. Signal Processing, vol. 91, no. 12, pages 2810–2821, December 2011. [83](#)
- [Kim 2008] S.-G. Kim et M. Fukuda. *Lessons from fMRI about mapping cortical columns*. Neuroscientist, vol. 14, pages 287–99, 2008. [48](#)
- [Kim 2012] S.-G. Kim et S. Ogawa. *Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals*. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, vol. 32, no. 7, pages 1188–206, July 2012. [48](#), [49](#), [51](#)
- [Koos 1999] T. Koos et J. M. Tepper. *Inhibitory control of the neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons*. Nature Neuroscience, vol. 2, pages 467–472, 1999. [47](#)
- [Launay 2004] M. Launay. Psychologie cognitive. Hachette Supérieur, Paris, France, 2004. [3](#), [55](#)
- [Lemieux 2001] L. Lemieux, A. Salek-Haddadi, O. Josephs, P. Allen, N. Toms, C. Scott, K. Krakow, R. Turner et D. R. Fish. *Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG : description of the method and initial case report*. NeuroImage, vol. 14, pages 780–7, 2001. [237](#)
- [Li 2008] T. Li et C. Ding. *Weighted consensus clustering*. In Proceedings of the SIAM International Conference on Data Mining, pages 798–809, 2008. [235](#)
- [Li 2009] K. Li, L. Guo, J. Nie, G. Li et T. Liu. *A default mode of brain function : a brief history of an evolving idea*. Comput Med Imaging Graph, vol. 33, pages 131–139, 2009. [56](#)
- [Liao 2002] C.H. Liao, K. Worsley, J.-B. Poline, J. A. D. Aston, G. H. Duncan et A. C. Evans. *Estimating the delay of the response in fMRI data*. Neuroimage, vol. 16, pages 593–606, 2002. [82](#), [85](#), [208](#)
- [Lindquist 2006] M. Lindquist et T.D. Wager. *Validity and power in hemodynamic response modeling : a comparison study and a new approach*. Human brain mapping, vol. 28, no. 8, pages 764–84, Aug. 2006. [161](#)
- [Lindquist 2009] M. Lindquist, J. Meng Loh, L.Y. Atlas et T.D. Wager. *Modeling the hemodynamic response function in fMRI : efficiency, bias and mis-modeling*. Neuroimage, vol. 45, no. 1 Suppl, pages S187–98, Mar. 2009. [81](#), [82](#), [161](#)

- [Logothetis 2001] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath et A. Oeltermann. *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature, vol. 412, no. 6843, pages 150–157, July, 12 2001. [51](#)
- [Logothetis 2004] N. K. Logothetis et B.A. Wandell. *Interpreting the BOLD signal*. Annual Review of Physiology, vol. 66, pages 735–769, Oct. 2004. [8](#), [51](#)
- [Logothetis 2008] Nikos K Logothetis. *What we can do and what we cannot do with fMRI*. Nature, vol. 453, no. 7197, pages 869–878, June 2008. [51](#)
- [Lohmann 2000] G. Lohmann et D. Y. von Cramon. *Automatic labelling of the human cortical surface using sulcal basins*. Medical Image Analysis, vol. 4, no. 3, pages 179–188, 2000. [90](#)
- [Maes 1997] F. Maes, A. Collignon, D. Vandemeulen, G. Marchal et P. Suetens. *Multimodality image registration by maximization of mutual information*. ieeemi, vol. 16, no. 2, pages 187–198, 1997. [62](#)
- [Makni 2005] S. Makni, P. Ciuciu, J. Idier et J.-B. Poline. *Joint detection-estimation of brain activity in functional MRI : a multichannel deconvolution solution*. IEEE Trans. Signal Processing, vol. 53, no. 9, pages 3488–3502, Sep. 2005. [86](#), [87](#)
- [Makni 2008] S. Makni, J. Idier, T. Vincent, B. Thirion, G. Dehaene-Lambertz et P. Ciuciu. *A fully Bayesian approach to the parcel-based detection-estimation of brain activity in fMRI*. Neuroimage, vol. 41, no. 3, pages 941–969, July 2008. [8](#), [86](#), [87](#), [88](#), [103](#), [114](#)
- [Mangin 1995] J.-F. Mangin. *Mise en correspondance d’images médicales 3D multi-modalités multi-individus pour la corrélation anatomo-fonctionnelle cérébrale*. PhD thesis, ENST Paris, Paris , France, Mar. 1995. [90](#)
- [Mansfield 1977] P. Mansfield. *Multi-planar image formation using NMR spin-echoes*. J.Phys.C : Solid State Phys., vol. 10, pages L55–L58, 1977. [43](#)
- [Marrelec 2003] G. Marrelec, H. Benali, P. Ciuciu, M. Péligrini-Issac et J.-B. Poline. *Robust Bayesian estimation of the hemodynamic response function in event-related BOLD MRI using basic physiological information*. Hum. Brain Mapp., vol. 19, no. 1, pages 1–17, May 2003. [72](#), [82](#), [85](#), [104](#)
- [Mazziotta 1995] J. C. Mazziotta, A. W. Toga, A. C. Evans, P. Fox et J. Lancaster. *A probabilistic atlas of the human brain : theory and rationale for its development*. Neuroimage, vol. 2, pages 89–101, 1995. [90](#), [238](#)
- [Mazziotta 2001] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P. Thompson, D. MacDonald, M. Iacoboni, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, S. Geyer, L. Parsons, K. Narr, N. Kabani, G. Le Goualher, D. Boomsma, T. Cannon, R. Kawashima et B. Mazoyer. *A probabilistic atlas and reference system for the human brain : International Consortium for Brain Mapping (ICBM)*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, vol. 356, no. 1412, pages 1293–1322, August 2001. [89](#)
- [McGonigle 2000] D.J. McGonigle, A.M. Howseman, B.S. Athwal, K.J. Friston, R.S. Frackowiak et A.P. Holmes. *Variability in fMRI : an examination of intersession differences*. Neuroimage, vol. 11, pages 708–734, 2000. [100](#)

- [Mechelli 2005] A. Mechelli, C. J. Price, K. J. Friston et J. Ashburner. *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain : Methods and Applications*. Current Medical Imaging Reviews, vol. 1, pages 105–113, 2005. [238](#)
- [Meinshausen 2010] N. Meinshausen et P. Bühlmann. *Stability selection*. J. Roy. Statistical Society B, pages 72–417, 2010. [164](#), [166](#)
- [Meng 1996] X.L. Meng et W.H. Wong. *Simulating ratios of normalizing constants via a simple identity : a theoretical exploration*. Statistica Sinica, vol. 6, pages 831–860, 1996. [112](#)
- [Menon 1998] R. S. Menon, D. C. Luknowsky et J. S. Gati. *Mental chronometry using latency-resolved functional MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 95, 1998. [101](#)
- [Metropolis 1953] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller et E. Teller. *Equation of State Calculations by Fast Computing Machines*. Journal of Chemical Physics, vol. 21, no. 6, pages 1087–1092, June 1953. [107](#)
- [Meyer 1999] J. W. Meyer, N. Makris, J. F. Bates, V. S. Caviness et D. N. Kennedy. *MRI-based topographic parcellation of human brain cerebral white matter. 1. Technical foundations*. Neuroimage, vol. 9, pages 1–17, 1999. [89](#)
- [Michel 2010] V. Michel. *Understanding the visual cortex by using classification techniques*. PhD thesis, Université Paris Sud XI, Faculté des Sciences d’Orsay, Orsay , France, Dec. 2010. [57](#)
- [Miezin 2000] F. M. Miezin, L. Maccotta, J. M. Ollinger, S. E. Petersen et R. L. Buckner. *Characterizing the hemodynamic response : effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing*. Neuroimage, vol. 11, pages 735–759, 2000. [81](#), [182](#), [208](#)
- [Monti 2003] S. Monti, P. Tamayo, J. Mesirov et T. Golub. *Consensus clustering : a resampling-based method for class discovery and visualization of gene expression microarray data*. Machine learning, pages 52–91, 2003. [163](#), [164](#), [233](#)
- [Monti 2011] M. Monti. *Statistical Analysis of fMRI Time-Series : A Critical Review of the GLM Approach*. Frontiers in Human Neuroscience, vol. 5, no. March, pages 1–13, 2011. [73](#)
- [Monzalvo 2012] K. Monzalvo, J. Fluss, C. Billard, S. Dehaene et G. Dehaene-Lambertz. *Cortical networks for vision and language in dyslexic and normal children of variable socioeconomic status*. NeuroImage, vol. 61, no. 1, pages 258–274, February 2012. [8](#), [178](#), [179](#), [180](#), [197](#), [198](#), [204](#), [232](#), [233](#), [237](#)
- [Mumford 2006] J. A. Mumford, L. Hernandez-Garcia, G. R Lee et T. E. Nichols. *Estimation efficiency and statistical power in arterial spin labeling fMRI*. Neuroimage, vol. 33, pages 103–114, 2006. [208](#)
- [Mériaux 2006a] S. Mériaux, A. Roche, G. Dehaene-Lambertz et J.-B. Poline. *When do mixed-effect models fail to improve detection sensitivity in fMRI group activation maps ?* In Neuroimage (HBM’06), Florence, Italy, 2006. [79](#)
- [Mériaux 2006b] S. Mériaux, A. Roche, G. Dehaene-Lambertz, B. Thirion et J.-B. Poline. *Combined permutation test and mixed-effect model for group average analysis in fMRI*. Hum. Brain Mapp., vol. 27, no. 5, pages 402–410, May 2006. [71](#), [79](#), [80](#), [133](#)
- [Mériaux 2007] S. Mériaux. *Diagnostic d’homogénéité et inférence non-paramétrique pour l’analyse de groupe en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle*. PhD thesis, Université de Paris-Sud, Orsay , France, Dec. 2007. [78](#), [79](#), [80](#)

- [Naccache 2001] L. Naccache et S. Dehaene. *Unconscious semantic priming extends to novel unseen stimuli*. Cognition, vol. 80, pages 215–229, 2001. [100](#)
- [Nadarajah 2007] S. Nadarajah. *A generalized normal distribution*. Journal of Applied Statistics, vol. 32, pages 685–694, 2007. [222](#)
- [Naselaris 2011] T. Naselaris, K. N. Kay, S. Nishimoto et J. L. Gallant. *Encoding and decoding in fMRI*. NeuroImage, vol. 56, no. 2, pages 400–10, 2011. [57](#)
- [Nelson 2010] S. M. Nelson, A. L. Cohen, J. D. Power, G. S. Wig, M. E. Miezin F. M. and Wheeler, K. Velanova, D. I. Donaldson, J. S. Phillips, B. L. Schlaggar et S. E. Petersen. *A parcellation scheme for human left lateral parietal cortex*. Neuron, vol. 41, no. 1, pages 156–170, 2010. [90](#)
- [Neumann 2003] J. Neumann et G. Lohmann. *Bayesian second-level analysis of functional magnetic resonance images*. Neuroimage, vol. 20, no. 2, pages 1346–1355, 2003. [72](#), [81](#), [144](#)
- [Neumann 2006] Jane Neumann, D. Yves von Cramon, Birte U Forstmann, Stefan Zysset et Gabriele Lohmann. *The parcellation of cortical areas using replicator dynamics in fMRI*. Neuroimage, vol. 32, no. 1, pages 208–219, Aug 2006. [238](#)
- [Nichols 2002] T.E. Nichols et A.P. Holmes. *Nonparametric Permutation Tests for Functional Neuroimaging : A Primer with Examples*. Hum. Brain Mapp., vol. 15, pages 1–25, 2002. [71](#), [78](#), [80](#)
- [Nichols 2003] T.E. Nichols et S. Hayasaka. *Controlling the Familywise Error Rate in Functional Neuroimaging : A Comparative Review*. Statistical Methods in Medical Research, vol. 12, no. 5, pages 419–446, 2003. [71](#), [80](#)
- [Nielsen 1997] F. A. Nielsen, L. K. Hansen, P. Toft, C. Goutte, N. Lange, S. C. Stroher, N. Mørch, C. Svarer, R. Savoy, B. Rosen, E. Rostrup et P. Born. *Comparison of two convolution models for fMRI time series*. Neuroimage, vol. 5, page S473, 1997. [82](#)
- [Nonaka 2002] H. Nonaka, M. Akima, T. Hatori, T. Nagayama, Z. Zhang et F. Lhara. *The microvasculature of the human cerebellar meninges*. Acta Neuropathologica, vol. 104, no. 6, pages 608–614, 2002. [33](#)
- [Ogawa 1990] S. Ogawa, T. Lee, A. Kay et D. Tank. *Brain Magnetic Resonance Imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 87, no. 24, pages 9868–9872, 1990. [8](#), [46](#)
- [Ono 1990] M. Ono, S. Kubik et C. D. Abernethy. Atlas of the cerebral sulci. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1990. [63](#)
- [Penny 2003] W. Penny et K. Friston. *Mixtures of general linear models for functional neuroimaging*. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 22, no. 4, pages 156–170, 2003. [91](#)
- [Penny 2005] W. D. Penny, N. Trujillo-Barreto et K. J. Friston. *Bayesian fMRI time series analysis with spatial priors*. Neuroimage, vol. 23, no. 2, pages 350–362, 2005. [76](#)
- [Penny 2007] W.D. Penny, G. Flandin et N. Trujillo-Barreto. *Bayesian comparison of spatially regularised general linear models*. Hum. Brain Mapp., vol. 28, no. 4, pages 275–293, Apr. 2007. [103](#)

- [Perrot 2009] M. Perrot, D. Rivière, A. Tucholka et J.-F. Mangin. *Joint Bayesian Cortical Sulci Recognition and Spatial Normalization*. In Proc. 21th IPMI, LNCS-5636, pages 176–187, Williamsburg, VA, July 2009. Springer Verlag. [63](#), [238](#)
- [Perrot 2011] M. Perrot, D. Rivière et J.-F. Mangin. *Cortical sulci recognition and spatial normalization*. Medical Image Analysis, vol. 15, no. 4, pages 529–550, 2011. [27](#), [89](#), [90](#), [238](#)
- [Phillips 1984] C. G. Phillips, S. Zeki et H.B. Barlow. *Localisation of function in the cerebral cortex. Past present and future*. Brain, vol. 107, pages 327–61, 1984. [29](#)
- [Pinel 2007] P. Pinel, B. Thirion, S. Mériaux, A. Jobert, J. Serres, D. Le Bihan, J.-B. Poline et S. Dehaene. *Fast reproducible identification and large-scale databasing of individual functional cognitive networks*. BMC Neurosci., vol. 8, no. 1, page 91, Oct. 2007. [131](#), [136](#), [137](#), [232](#)
- [Poline 1994] J.-B. Poline et B. M. Mazoyer. *Analysis of individual brain activation maps using hierarchical description and multiscale detection*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 13, no. 4, pages 702–710, Dec. 1994. [64](#)
- [Poline 1997] J.-B. Poline, A. P. Holmes, K. Worsley et K.J. Friston. Making statistical inferences, in human brain function, chapter 5, pages 85–106. Academic Press, 1997. [136](#)
- [Price 1997] C.J. Price et K. Friston. *Cognitive Conjunction : a new approach to brain activation experiments*. Neuroimage, vol. 5, pages 261–270, 1997. [70](#)
- [Pruessmann 1999] K. P. Pruessmann, M. Weiger, M.W. Scheidegger et P. Boesiger. *SENSE : Sensitivity encoding for fast MRI*. Magn. Reson. Med., vol. 42, pages 952–962, Nov 1999. [45](#)
- [Rabrait 2008] C. Rabrait, P. Ciuciu, A. Ribés, C. Poupon, G. Dehaene-Lambertz, P. Leroux, D. Le Bihan et F. Lethimonnier. *Regularized Localized parallel EVI : application to the study of habituation effects in fMRI*. In Proc. 16th ISMRM, Toronto, Canada, 2008. [86](#)
- [Raichle 2001] M. E. Raichle. *Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans*. Handbook of physiology-the nervous system : American Physiological Society, vol. 5, pages 643–74, 2001. [47](#)
- [Raichle 2007] Marcus E Raichle et Abraham Z Snyder. *A default mode of brain function : a brief history of an evolving idea*. NeuroImage, vol. 37, no. 4, pages 1083–90, 2007. [57](#)
- [Rajapakse 1998] J. C. Rajapakse, F. Kruggel, J. M. Maisog et D.Y. Von Cramon. *Modeling Hemodynamic Response for Analysis of Functional MRI Time-Series*. Hum. Brain Mapp., vol. 6, pages 283–300, 1998. [81](#)
- [Risser 2009a] L. Risser, J. Idier et P. Ciuciu. *Bilinear extrapolation scheme For Fast Estimation of 3D Ising Field Partition Function. Application to fMRI Time Course Analysis*. In 16th Proc. IEEE ICIP, pages 833–836, Cairo, Egypt, Nov. 2009. [112](#)
- [Risser 2009b] L. Risser, T. Vincent, P. Ciuciu et J. Idier. *Robust extrapolation scheme for fast estimation of 3D Ising field partition functions. Application to within-subject fMRI data analysis*. In G.-Z. Yang, editor, 12th Proc. MICCAI, LNCS 5761, pages 975–983, London, UK, Sep. 2009. Springer Verlag Berlin Heidelberg. [88](#)
- [Risser 2010] L. Risser, T. Vincent, F. Forbes, J. Idier et P. Ciuciu. *How to deal with brain deactivations in the joint detection-estimation framework ?* In D Le Bihan, editor, 16th Proc. HBM, Barcelona, Espania, June 2010. Elsevier. [86](#), [88](#)

- [Risser 2011] L. Risser, T. Vincent, F. Forbes, J. Idier et P. Ciuciu. *Min-max extrapolation scheme for fast estimation of 3D Potts field partition functions. Application to the joint detection-estimation of brain activity in fMRI*. J. Sig. Proc. Syst., vol. 65, no. 3, pages 325–338, Dec. 2011. [88](#), [105](#), [112](#)
- [Robert 2007] Christian P. Robert. *The bayesian choice : From decision-theoretic foundations to computational implementation (springer texts in statistics)*. Springer Verlag, New York, 2nd ed. 2001. 2nd printing édition, June 2007. [104](#)
- [Roca 2011a] P. Roca. *Parcellisation du manteau cortical à partir de la connectivité anatomique cartographiée par imagerie de diffusion*. PhD thesis, Université Paris-Sud XI, Orsay, France, Nov. 2011. [89](#)
- [Roca 2011b] P. Roca. *Parcellisation du manteau cortical à partir de la connectivité anatomique cartographiée par imagerie de diffusion*. PhD thesis, Université Paris Sud XI, Faculté des Sciences d'Orsay, Orsay , France, Sep. 2011. [89](#)
- [Roche 2007a] A. Roche. *A Four-Dimensional Registration Algorithm With Application to Joint Correction of Motion and Slice Timing in fMRI*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 30, no. 8, pages 1546–1554, 2007. [61](#)
- [Roche 2007b] A. Roche, S. Mériaux, M. Keller et B. Thirion. *Mixed-effects statistics for group analysis in fMRI : A nonparametric maximum likelihood approach*. Neuroimage, vol. 38, pages 501–510, 2007. [79](#), [80](#), [133](#)
- [Roy 1890] C. S. Roy et C. S Sherrington. *On the regulation of the blood supply of the brain*. J. Physiol., no. 11, pages 85–108, 1890. [46](#)
- [Schleicher 1999] A. Schleicher, K. Amunts, S. Geyer, P. Morosan et K. Zilles. *Observer-Independent Method for microstructural parcellation of cerebral cortex : A quantitative approach to cytoarchitectonics*. NeuroImage, vol. 9, pages 165–177, 1999. [89](#)
- [Schumann 2011] C. M. Schumann et C. W. Nordahl. *Bridging the gap between MRI and post-mortem research in autism*. Brain research, vol. 1380, pages 175–86, Mar. 2011. [52](#), [53](#)
- [Schwarz 1978] Gideon Schwarz. *Estimating the Dimension of a Model*. The Annals of Statistics, vol. 6, no. 2, pages 461–464, 1978. [94](#)
- [Shattuck 2008] David W Shattuck, Mubeena Mirza, Vitria Adisetiyo, Cornelius Hojatkashani, Georges Salamon, Katherine L Narr, Russell A Poldrack, Robert M Bilder et Arthur W Toga. *Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures*. Neuroimage, vol. 39, no. 3, pages 1064–1080, Feb 2008. [90](#), [238](#)
- [Simon 2004] Olivier Simon, F. Kherif, G. Flandin, J.-B. Poline, D. Rivière, J.-F. Mangin, D. Le Bihan et S. Dehaene. *Automatized clustering and functional geometry of human parietofrontal networks for language, space, and number*. Neuroimage, vol. 23, no. 3, pages 1192–1202, 11 2004. [91](#)
- [Smith 1907] G.E. Smith. *A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci*. Journal of anatomy and physiology, vol. 41, no. Pt 4, page 237, 1907. [89](#)

- [Smith 2003] M. Smith, B. Pütz, D. Auer et L. Fahrmeir. *Assessing brain activity through spatial Bayesian variable selection*. Neuroimage, vol. 20, pages 802–815, 2003. [105](#)
- [Smith 2005] S.M. Smith, C.F. Beckmann, N. Ramnani, M.W. Woolrich, P.R. Bannister, M. Jenkinson, P.M. Matthews et D.J. McGonigle. *Variability in fMRI : a re-examination of inter-session differences*. Hum. Brain Mapp., vol. 24, no. 3, pages 248–57, Mar. 2005. [100](#)
- [Smith 2006] D. Smith et M. Smith. *Estimation of Binary Markov Random Fields Using Markov Chain Monte Carlo*. J. Comput. and Graph. Stats., vol. 15, no. 1, pages 207–227, 2006. [110](#)
- [Sokoloff 1977] L. Sokoloff, M. Reivich et C. Kennedy. *The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat*. J. Neurochem., vol. 28, pages 897–916, 1977. [19](#)
- [sous la direction de Jean-François Dortier 2011] sous la direction de Jean-François Dortier. *Le cerveau et la pensée*. Sciences Humaines Éditions, Auxerre, France, 2011. [3](#)
- [Steffener 2010] J. Steffener, M. Tabert, A. Reuben et Y. Stern. *Investigating hemodynamic response variability at the group level using basis functions*. NeuroImage, vol. 49, no. 3, pages 2113–22, 2010. [82](#), [161](#), [208](#)
- [Talairach 1988] J. Talairach et P. Tournoux. *Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system : An approach to cerebral imaging*. Thieme Medical Publishers, Inc., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988. [89](#)
- [Tao 2001] Xiaodong Tao, Xiao Han, Maryam E. Rettmann, Jerry L. Prince et Christos Davatzikos. *Statistical Study on Cortical Sulci of Human Brains*. In IPMI, pages 475–487, 2001. [90](#)
- [Thirion 2006] B. Thirion, G. Flandin, P. Pinel, A. Roche, P. Ciuciu et J.-B. Poline. *Dealing with the shortcomings of spatial normalization : Multi-subject parcellation of fMRI datasets*. Hum. Brain Mapp., vol. 27, no. 8, pages 678–693, Aug. 2006. [91](#), [92](#), [209](#), [210](#), [236](#), [238](#)
- [Thompson 1997] P. M. Thompson et A. W. Toga. *Detection, visualization and animation of abnormal anatomic structure with a deformable probabilistic brain atlas based on random vector field transformations*. Med Image Anal, vol. 1, pages 271–294, Sep 1997. [90](#), [238](#)
- [Thompson 2001] P.M. Thompson, T.D. Cannon, K.L. Narr, T. van Erp, V.P. Poutanen, M. Huttenen, J. Lonnqvist, C.G. Standertskjold-Nordenstam, J. Kaprio, M. Khaledy, R. Dail, C.I. Zoumalan et A.W. Toga. *Genetic influences on brain structure*. Nature Neuroscience, vol. 4, no. 3, pages 83–95, 2001. [63](#)
- [Thyreau 2006] B. Thyreau, B. Thirion, G. Flandin et J.-B. Poline. *Anatomo-functional description of the brain : a probabilistic approach*. In Proc. 31th Proc. IEEE ICASSP, volume V, pages 1109–1112, Toulouse, France, May 2006. [92](#), [96](#), [162](#), [163](#)
- [Tucholka 2008] A. Tucholka, B. Thirion, M. Perrot, P. Pinel, J.-F. Mangin et J.-B. Poline. *Probabilistic anatomo-functional parcellation of the cortex : how many regions ?* In 11thProc. MICCAI, LNCS Springer Verlag, New-York, USA, 2008. [238](#)
- [Tyler 2000] K. L. Tyler et R. Malessa. *The Goltz-Ferrier debates and the triumph of cerebral localizationalist theory*. Neurology, vol. 55, pages 1015–24, 2000. [29](#)

- [Tzourio-Mazoyer 2002] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer et M. Joliot. *Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain*. Neuroimage, vol. 15, no. 1, pages 273–89, Jan 2002. 89
- [Tzourio 1997] N. Tzourio, L. Petit, E. Mellet, C. Orssaud, F. Crivello, K. Benali, G. Salamon et B. Mazoyer. *Use of anatomical parcellation to catalog and study structure-function relationships in the human brain*. Hum. Brain Mapp., vol. 5, no. 4, pages 228–232, 1997. 63
- [Uttal 2001] W. R. Uttal. *The new phrenology - the limits of localizing cognitive processes in the brain*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, United States of America, 2001. 29
- [Vagharchakian 2012] L. Vagharchakian, G. Dehaene-Lambertz, C. Pallier et S. Dehaene. *A temporal bottleneck in the language comprehension network*. J. Neurosci., vol. 32, no. 26, pages 9089–9102, 2012. 233
- [Van De Ville 2006] D. Van De Ville, T. Blu et M. Unser. *Surfing the brain : An overview of wavelet-based techniques for fmri data analysis*. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, vol. 25, pages 65–78, 2006. 64
- [Van De Ville 2007] D. Van De Ville, M. Seghier, F. Lazeyras, T. Blu et M. Unser. *Integrated wavelet processing and spatial statistical testing of fMRI data*. Neuroimage, vol. 37, no. 4, pages 1205–1217, Oct. 2007. 64
- [Varela 1996] F. J. Varela. *Invitation aux sciences cognitives*. traduction de l'anglais, Éditions du seuil, Paris, France, 1996. 3
- [Varela 2001] F. Varela, J.-P. Lachaux, E. Rodriguez et J. Martinerie. *The brainweb : Phase synchronization and large-scale integration*. Nature Reviews Neuroscience, vol. 2, pages 229–239, 2001. 30, 31
- [Varoquaux 2010] G. Varoquaux, S. Sadaghiani, Ph. Pinel, A. Kleinschmidt, J.-B. Poline et B. Thirion. *A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets*. Neuroimage, vol. 51, no. 1, pages 288–299, 2010. 90
- [Varoquaux 2012] G. Varoquaux, A. Gramfort et B. Thirion. *Small-sample brain mapping : sparse recovery on spatially correlated designs with randomization and clustering*. International Conference on Machine Learning, 2012. 164
- [Villringer 1995] A. Villringer et U. Dirnagl. *Coupling of brain activity and cerebral blood flow : basis of functional neuroimaging*. Cerebrovasc Brain Metab Rev., vol. 7, no. 3, pages 240–76, 1995. 21
- [Vincent 2007] J.-D. Vincent. *Voyage extraordinaire au centre du cerveau*. Éditions Odile Jacob, Paris, France, 2007. 3
- [Vincent 2008] T. Vincent, P. Ciuciu et B. Thirion. *Sensitivity analysis of parcellation in the joint detection-estimation of brain activity in fMRI*. In 5th Proc. IEEE ISBI, pages 568–571, Paris, France, May 2008. 97, 98, 115
- [Vincent 2009a] T. Vincent, L. Risser, P. Ciuciu et J. Idier. *Spatially unsupervised analysis of within-subject fMRI data using multiple extrapolations of 3D Ising field partition functions*. In 2009 IEEE international workshop on Machine Learning for Signal Processing, Grenoble, France, Sep. 2009. 112, 115, 245

- [Vincent 2009b] T. Vincent, L. Risser, J. Idier et P. Ciuciu. *Spatially adaptive mixture modelling for analysis of fMRI time series*. In Proc. 15th HBM, San Francisco, CA, USA, June 2009. [105](#), [106](#), [112](#), [114](#)
- [Vincent 2010] T. Vincent, L. Risser et P. Ciuciu. *Spatially adaptive mixture modeling for analysis of within-subject fMRI time series*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 29, no. 4, pages 1059–1074, Apr. 2010. [8](#), [87](#), [112](#)
- [Vincent 2013] T. Vincent, J. Warnking, M. Villien, A. Krainik, P. Ciuciu et F. Forbes. *Bayesian Joint Detection-Estimation of cerebral vasoreactivity from ASL fMRI data*. In Proc. 16th MICCAI, pages –, Nagoya, Japan, Sep. 2013. [86](#)
- [Wahba 1990] G. Wahba. Spline models for observational data. SIAM, Philadelphia, United States of America, 1990. [209](#)
- [Walters 2007] N.B. Walters, S.B. Eickhoff, A. Schleicher, K. Zilles, K. Amunts, G.F. Egan et J.D.G. Watson. *Observer-independent analysis of high-resolution MR images of the human cerebral cortex : in vivo delineation of cortical areas*. Human brain mapping, vol. 28, no. 1, pages 1–8, 2007. [89](#)
- [Ward 1963] J.H. Ward. *Hierarchical grouping to optimize an objective function*. Journal of the American Statistical Association, vol. 58, pages 236–244, 1963. [95](#)
- [Watson 1913] J. B. Watson. *Psychology as the behaviorist views it*. Psychological Review, pages 158–177, 1913. [5](#)
- [White 2001] T. White, D. O’Leary, V. Magnotta, S. Arndt, M. Flaum et N. C. Andreasen. *Anatomic and functional variability : the effects of filter size in group fMRI data analysis*. NeuroImage, vol. 13, no. 4, pages 577–88, Apr. 2001. [63](#), [133](#)
- [Wilcoxon 1945] F. Wilcoxon. *Individual comparisons by ranking methods*. Biometrics Bulletin, vol. 1, no. 6, pages 80–83, 1945. [79](#)
- [Woolrich 2001] M. Woolrich, B. Ripley, M. Brady et S. Smith. *Temporal autocorrelation in univariate linear modelling of fMRI data*. Neuroimage, vol. 14, no. 6, pages 1370–1386, Dec. 2001. [73](#), [103](#)
- [Woolrich 2004a] M. Woolrich, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson et S. Smith. *Multi-level linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian inference*. Neuroimage, vol. 21, no. 4, pages 1732–1747, 2004. [79](#)
- [Woolrich 2004b] M. Woolrich, M. Jenkinson, J. Brady et S. Smith. *Fully Bayesian spatio-temporal modelling of fMRI data*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 23, no. 2, pages 213–231, Feb. 2004. [79](#), [82](#), [85](#), [103](#)
- [Woolrich 2004c] M. Woolrich, M. Jenkinson, J. M. Brady et S. Smith. *Constrained linear basis set for HRF modelling using variational Bayes*. Neuroimage, vol. 21, no. 4, pages 1748–1761, 2004. [64](#), [103](#)
- [Woolrich 2005] M. Woolrich, T. Behrens, Ch. Beckmann et S. Smith. *Mixture models with adaptive spatial regularization for segmentation with an application to fMRI data*. IEEE Trans. Med. Imag., vol. 24, no. 1, pages 1–11, Jan. 2005. [76](#)
- [Worsley 1994] K.J. Worsley. *Local maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets of χ^2 , f , and t fields*. Adv. Appl. Prob., vol. 26, pages 13–42, 1994. [71](#)

- [Worsley 1995] K. J. Worsley et K. J. Friston. *Analysis of fMRI time-series revisited-again*. Neuroimage, vol. 2, no. 3, pages 173–181, Sep. 1995. [71](#)
- [Worsley 1996] K.J. Worsley. *An unbiased estimator for the roughness of a multivariate Gaussian random field*. Technical report, Dept. of Mathematics and Statistics, McGill University, Montreal, Canada, 1996. pages 1–5. [64](#)
- [Xu 2009] L. Xu, T. Johnson, D.E. Nee et T. Nichols. *Modeling Inter-Subject Variability in fMRI Activation Location : A Bayesian Hierarchical Spatial Model*. Biometrics, 2009. [79](#)
- [Zarahn 2002] E. Zarahn. *Using larger dimensional signal subspaces to increase sensitivity in fMRI time series analyses*. Hum. Brain Mapp., vol. 17, pages 13–16, 2002. [81](#)
- [Zeki 1991] S. Zeki, J. D. Watson, C. J. Lueck, K. J. Friston, C. Kennard et R. S. Frackowiak. *A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex*. Journal of Neuroscience, vol. 11, pages 641–649, 1991. [55](#)
- [Zhang 2013] T. Zhang, F. Li, L. Beckes et J. A.Coan. *A semi-parametric model of the hemodynamic response for multi-subject fMRI data*. NeuroImage, vol. 75, pages 136–45, 2013. [208](#), [223](#)